

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Impacto en la seguridad del paciente de la incorporación de una
herramienta inteligente al proceso de validación farmacéutica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sara Ibáñez García

Directores

Irene Iglesias Peinado

Ana Herranz Alonso

Vicente Damián Escudero Vilaplana

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**IMPACTO EN LA SEGURIDAD DEL PACIENTE DE LA
INCORPORACIÓN DE UNA HERRAMIENTA INTELIGENTE AL
PROCESO DE VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

SARA IBÁÑEZ GARCÍA

DIRECTORES:

Irene Iglesias Peinado

Ana Herranz Alonso

Vicente Damián Escudero Vilaplana

MADRID, 2017



IMPACTO EN LA SEGURIDAD DEL PACIENTE DE LA INCORPORACIÓN DE UNA HERRAMIENTA INTELIGENTE AL PROCESO DE VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

Memoria que presenta Sara Ibáñez García
para aspirar al Grado de Doctor en Farmacia

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Dr. D. Vicente Damián Escudero Vilaplana

Sara Ibáñez García

Aspirante al Grado de Doctor

Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

Dra. Ana Herranz Alonso, Jefe de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Dr. Vicente Damián Escudero Vilaplana, Farmacéutico Adjunto del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado: **“Impacto en la seguridad del paciente de la incorporación de una herramienta inteligente al proceso de validación farmacéutica”** y llevado a cabo por la Licenciada en Farmacia **Dña. Sara Ibáñez García** ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid, a 9 de enero de 2017.

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Dra. Dña. Ana Herranz Alonso

Dr. D. Vicente Damián Escudero Vilaplana

Este proyecto de investigación ha sido posible gracias a la subvención concedida por el Instituto de Salud Carlos III en la Convocatoria de Ayudas de Proyectos de Investigación en Salud del año 2012. Código del proyecto: PI12/02883.

A David, Lucas, Cristina y Carmen

A mis padres y hermanos

AGRADECIMIENTOS

La consecución de este proyecto supone un paso muy importante en mi vida profesional, por lo que siento una enorme gratitud hacia todas las personas que me han ayudado, tanto a nivel profesional como personal.

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Dra. María Sanjurjo que me haya brindado la magnífica oportunidad de trabajar en su equipo, lo que me ha permitido desarrollar este proyecto. Es todo un lujo poder desarrollar mi carrera profesional aprendiendo de ella.

A la Dra. Ana Herranz, a la que admiro profundamente, por haber sido el impulso para desarrollar este trabajo, por apoyarme en los momentos complicados y enseñarme que no hay nada imposible.

Al Dr. Vicente Escudero, por su gran generosidad en enseñarme y transmitirme su pasión por la investigación.

A la Dra. Irene Iglesias, por su compromiso con este proyecto y por hacer fácil lo que en primera instancia vemos difícil.

A todos mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su ánimo en todo momento, por su implicación y dedicación para que este proyecto llegara a buen puerto.

A José María Bellón, por sus consejos en el análisis estadístico.

A David, por ser un compañero indispensable en la vida y haber intensificado sus labores de padre durante estos últimos meses de trabajo, soportando con amor mi cansancio y mal humor.

A Lucas, Cristina y Carmen, por ser la dosis de felicidad, energía y alegría imprescindible en los momentos difíciles.

A mis queridos padres, por enseñarme a ver siempre lo bueno de la vida, por apoyarme incondicionalmente en todos los proyectos en los que me he embarcado, incluido éste, formando así parte de todos mis éxitos. Ellos han sido y son mi ejemplo a seguir. A mis hermanos, Marta, Pablo, Carlos, Emilio y Diego, por estar siempre a mi lado y ayudarme en todo lo que necesito.

A todos ellos, muchas gracias.

ÍNDICE

A.	INDICE DE ABREVIATURAS	7
B.	ÍNDICE DE TABLAS	9
C.	ÍNDICE DE FIGURAS	13
D.	ÍNDICE DE GRÁFICOS	15
E.	ÍNDICE DE ANEXOS	17
F.	RESUMEN	19
G.	SUMMARY	25
1	INTRODUCCIÓN	31
1.1	EL RETO DE LA SEGURIDAD DEL PACIENTE	33
1.1.1	Eventos adversos ligados a la atención sanitaria: Panorama internacional	34
1.1.2	Eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria: Panorama nacional	37
1.1.3	Impacto económico de los eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria ...	40
1.2	ERRORES DE MEDICACIÓN	41
1.2.1	Terminología	41
1.2.2	Circuito de utilización del medicamento.....	43
1.2.3	Análisis de los errores de medicación en el ámbito hospitalario.....	45
1.2.3.1	Errores de prescripción	47
1.2.3.2	Errores de dispensación	48
1.2.3.3	Errores de administración	49
1.2.4	Impacto económico de los eventos adversos asociados al uso de los medicamentos.....	51
1.3	ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN	52
1.3.1	Recomendaciones específicas.....	53
1.4	EL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO Y LA PREVENCIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN	54
1.4.1	La Farmacia Hospitalaria: su actividad	54
1.4.2	La incorporación de tecnologías en el circuito de utilización del medicamento	57
1.4.2.1	Incorporación de tecnología en la fase de prescripción/validación	58
1.4.2.1.1	Prescripción electrónica asistida.....	58
1.4.2.2	Incorporación de tecnología en la administración.....	59
1.4.2.2.1	Registro electrónico de la administración	59
1.4.2.2.2	Administración por código de barras.....	60
1.4.2.2.3	Bombas de infusión inteligentes.....	60

1.4.2.3	Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas.....	61
2	HIPÓTESIS y OBJETIVOS.....	65
2.1	HIPÓTESIS.....	67
2.2	OBJETIVOS.....	67
2.2.1	Objetivo general.....	67
2.2.2	Objetivos específicos.....	67
3	MATERIAL y MÉTODOS.....	69
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	71
3.2	ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	71
3.2.1	Ámbito del estudio.....	71
3.2.1.1	El Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en la asistencia a la prescripción.....	76
3.2.1.2	Situación del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en relación a la seguridad en el uso de los medicamentos.....	77
3.2.2	Población a estudio.....	79
3.2.2.1	Criterios de inclusión.....	79
3.2.2.2	Criterios de exclusión.....	79
3.2.3	Cálculo del tamaño muestral.....	79
3.3	DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y SU MEDIDA.....	79
3.3.1	Fases pre y post-intervención.....	79
3.3.2	Fase de intervención.....	86
3.4	ETAPAS DEL ESTUDIO.....	86
3.4.1	Fase Pre-intervención: Análisis del Modelo de Validación Tradicional.....	86
3.4.2	Fase de Intervención: Desarrollo, validación e implantación de un sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas.....	88
3.4.2.1	Diseño y desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.....	89
3.4.2.1.1	Estudio de viabilidad.....	89
3.4.2.1.2	Desarrollo informático del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.....	89
3.4.2.1.3	Definición de reglas clínicas.....	89
3.4.2.2	Validación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.....	90
3.4.2.2.1	Verificación del correcto funcionamiento del sistema.....	90
3.4.2.2.2	Estudio de validación de las reglas clínicas.....	90
3.4.2.3	Implantación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.....	91
3.4.3	Fase Post-intervención: Análisis del Nuevo Modelo de Validación.....	91

3.4.4	Difusión de resultados y transferencia de la tecnología	92
3.4.4.1	Publicación de los resultados	92
3.4.4.2	Transferencia de la tecnología	92
3.5	DURACIÓN Y CRONOGRAMA	92
3.6	EXPLOTACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	94
3.7	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	94
4	RESULTADOS	95
4.1	FASE PRE-INTERVENCIÓN: ANÁLISIS DEL MODELO DE VALIDACIÓN TRADICIONAL ...	97
4.1.1	Áreas de conocimiento.....	97
4.1.2	Fármacos implicados	98
4.1.3	Tipos de errores	100
4.1.4	Gravedad potencial del error	100
4.1.4.1	Asignación de la gravedad potencial del error.....	100
4.1.4.2	Relación entre la gravedad y el fármaco implicado	103
4.1.4.3	Relación entre la gravedad y el tipo de error.....	104
4.1.5	Probabilidad del error de causar daño al paciente	105
4.1.5.1	Asignación de la probabilidad del error de causar daño al paciente	105
4.1.5.2	Relación entre la PAE y el fármaco implicado.....	108
4.1.6	Errores detectados	109
4.1.7	Análisis económico	112
4.1.7.1	Análisis del coste evitado	112
4.1.7.2	Análisis de la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica	113
4.2	FASE DE INTERVENCIÓN: DISEÑO, DESARROLLO, VALIDACIÓN E IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE SOPORTE A LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS.....	113
4.2.1	Diseño y desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas .	113
4.2.1.1	Estudio de viabilidad	113
4.2.1.2	Desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.....	113
4.2.1.3	Definición de reglas clínicas	115
4.2.2	Validación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.....	140
4.2.2.1	Verificación del correcto funcionamiento del sistema	140
4.2.2.2	Estudio de validación de las reglas clínicas	140
4.2.2.2.1	Análisis por programa de intervención	141
4.2.2.2.2	Análisis por área de conocimiento.....	146
4.2.3	Implantación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas	147

4.3	FASE POST- INTERVENCIÓN: ANÁLISIS DEL NUEVO MODELO DE VALIDACIÓN	148
4.3.1	Áreas de conocimiento.....	148
4.3.2	Fármacos implicados	149
4.3.3	Tipos de errores	152
4.3.4	Gravedad potencial del error	153
4.3.4.1	Asignación de la gravedad potencial del error.....	153
4.3.4.2	Relación entre la gravedad y el tipo de fármaco implicado	156
4.3.4.3	Relación entre la gravedad y el tipo de error.....	158
4.3.5	Probabilidad del error de causar daño al paciente	159
4.3.5.1	Asignación de la probabilidad del error de causar daño al paciente	159
4.3.5.2	Relación entre la PAE y el fármaco implicado.....	161
4.3.6	Errores detectados	162
4.3.7	Análisis económico.....	164
4.3.7.1	Análisis del coste evitado	164
4.3.7.2	Análisis de la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica	165
4.3.7.3	Retorno de la inversión del desarrollo de la tecnología	165
4.4	Difusión de resultados y transferencia de la tecnología	166
4.4.1	Publicación de los resultados	166
4.4.2	Transferencia de la tecnología	167
5	DISCUSIÓN.....	169
5.1	FASE PRE-INTERVENCIÓN: ANÁLISIS DEL MODELO DE VALIDACIÓN TRADICIONAL .	171
5.1.1	Áreas de conocimiento.....	171
5.1.2	Fármacos implicados	171
5.1.3	Tipos de errores	172
5.1.4	Gravedad potencial del error	172
5.1.4.1	Asignación de la gravedad potencial del error.....	172
5.1.4.2	Relación entre la gravedad y el fármaco implicado	173
5.1.4.3	Relación entre la gravedad y el tipo de error.....	173
5.1.5	Probabilidad del error de causar daño al paciente	174
5.1.5.1	Asignación de la probabilidad del error de causar daño al paciente	174
5.1.5.2	Relación entre la PAE y el fármaco implicado.....	175
5.1.6	Análisis económico.....	176
5.1.6.1	Análisis del coste evitado	176
5.1.6.2	Análisis de la rentabilidad del proceso de validación	177

5.2	FASE DE INTERVENCIÓN: DISEÑO, DESARROLLO, VALIDACIÓN E IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE SOPORTE A LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS.....	177
5.2.1	Diseño y desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas .	178
5.2.1.1	Estudio de viabilidad	178
5.2.1.2	Desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.....	178
5.2.1.3	Definición de reglas clínicas	179
5.2.2	Validación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.....	180
5.2.2.1	Verificación del correcto funcionamiento del sistema	180
5.2.2.2	Estudio de validación de las reglas clínicas	181
5.2.3	Implantación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas	182
5.3	FASE POST-INTERVENCIÓN: ANÁLISIS DEL NUEVO MODELO DE VALIDACIÓN	182
5.3.1	Áreas de conocimiento.....	183
5.3.2	Fármacos implicados	184
5.3.3	Tipos de errores	185
5.3.4	Gravedad potencial del error	186
5.3.4.1	Asignación de la gravedad potencial del error.....	186
5.3.4.2	Relación entre la gravedad y el fármaco implicado	187
5.3.4.3	Relación entre la gravedad y el tipo de error.....	188
5.3.5	Probabilidad del error de causar daño al paciente	188
5.3.5.1	Asignación de la probabilidad del error de causar daño al paciente	188
5.3.5.2	Relación entre la PAE y el fármaco implicado.....	188
5.3.6	Análisis económico	189
5.3.6.1	Análisis del coste evitado	189
5.3.6.2	Análisis de la rentabilidad del proceso de validación	190
5.3.6.3	Retorno de la inversión del desarrollo de la tecnología	190
5.4	LIMITACIONES	191
6	CONCLUSIONES	193
7	ANEXOS	197
8	BIBLIOGRAFÍA.....	213

A. INDICE DE ABREVIATURAS

APEAS: Estudio de Eventos Adversos en Atención Primaria

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

EA: Evento adverso

EAM: Evento adverso asociado al uso de los medicamentos

EARCAS: Estudios de Eventos Adversos en Residencias y Centros Asistenciales Sociosanitarios

EM: Error de medicación

eMAR: Registro electrónico de la administración de medicamentos

ENEAS: Estudio Nacional de Eventos Adversos ligados la hospitalización

EP: Error de prescripción

EVADUR: Estudio de Eventos Adversos en Urgencias

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

INR: International Normalized Ratio

ISMP: Instituto para el uso Seguro de los Medicamentos

JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

NCC MERP: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAE: Probabilidad de causar daño a un paciente

PEA: Prescripción Electrónica Asistida

PI: Programa de Intervención

RAM: Reacciones Adversas a Medicamentos

SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

SSDC: Sistemas de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

SYREC: Estudio de Seguridad y Riesgo en el Enfermo Crítico

VPP: Valor Predictivo Positivo

B. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de los estudios sobre la incidencia de eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria (16, 19).....	35
Tabla 2. Incidencia de Eventos Adversos a Medicamentos en los estudios más relevantes sobre la incidencia de eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria (16).....	36
Tabla 3. Estudios multicéntricos realizados a nivel nacional sobre la incidencia de eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria (10, 20-23).	37
Tabla 4. Principales datos del estudio ENEAS (10).....	38
Tabla 5. Principales procesos del circuito de utilización del medicamento y personas implicadas en cada uno de ellos.....	45
Tabla 6. Recomendaciones tecnológicas para la prevención de errores de medicación en el ámbito hospitalario.	53
Tabla 7. Indicadores de actividad asistencial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el primer semestre de los años 2013 y 2016.....	72
Tabla 8. Estructura estratégica del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y factores clave del éxito.	74
Tabla 9. Relación de los medicamentos que se consideran del alto riesgo en hospitales publicada por el Instituto Seguro del Medicamento(130).	82
Tabla 10. Grupos farmacológicos según el Nivel 1 de la Clasificación ATC.	83
Tabla 11. Tipos de errores de prescripción.....	84
Tabla 12. Descripción de la gravedad potencial de los errores.	85
Tabla 13. Valores de referencia para el índice de <i>Kappa</i>	94
Tabla 14. Fármacos de alto riesgo implicados en los errores detectados en la fase pre-intervención.	99
Tabla 15. Concordancia entre evaluadores en la asignación de la gravedad en la fase pre-intervención.	102
Tabla 16. Distribución de los errores en función del fármaco implicado y la gravedad en la fase pre-intervención.....	103
Tabla 17. Distribución de los errores en función del grupo terapéutico y la gravedad en la fase pre-intervención.....	104
Tabla 18. Distribución de los tipos errores en función de la gravedad en la fase pre-intervención.	105
Tabla 19. Concordancia entre los evaluadores en la asignación de la PAE en la fase pre-intervención.	107
Tabla 20. Distribución de los errores en función del fármaco implicado y la PAE en la fase pre-intervención.	108
Tabla 21. Distribución de los errores en función del grupo terapéutico y la PAE en la fase pre-intervención.	109
Tabla 22. Ejemplos de errores de prescripción detectados en la fase pre-intervención y la asignación de gravedad potencial y PAE.....	110
Tabla 23. Análisis de la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica utilizando el Modelo Tradicional de Validación.....	113
Tabla 24. Número de reglas clínica definidas inicialmente para cada programa de intervención.	115

Tabla 25. Reglas clínicas definidas para el PI1. NEFRORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal.	116
Tabla 26. Reglas clínicas definidas para el PI2. THROMBORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con tratamiento antitrombótico.	128
Tabla 27. Reglas clínicas definidas para el PI3. TOXIRULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad de tratamientos que producen toxicidad bioquímica/hematológica.	131
Tabla 28. Reglas clínicas definidas para el PI4. PK-RULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad y eficacia de los tratamientos mediante monitorización farmacocinética.	135
Tabla 29. Distribución de las alertas generadas por programa de intervención y Valor Predictivo Positivo global de las reglas incorporadas en cada programa.	142
Tabla 30. Análisis de las reglas clínicas del programa “NEFRORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal”.	142
Tabla 31. Análisis de las reglas clínicas del programa “THROMBORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con tratamiento antitrombótico”.	144
Tabla 32. Análisis de las reglas clínicas del programa “TOXIRULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad de tratamientos que producen toxicidad bioquímica/hematológica”.	145
Tabla 33. Análisis de las reglas clínicas del programa “PK-RULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad y eficacia de los tratamientos mediante monitorización farmacocinética”.	146
Tabla 34. Número de reglas clínicas definidas finalmente para cada programa de intervención.	146
Tabla 35. Comparación de la tasa de detección entre los periodos pre y post-intervención. .	148
Tabla 36. Comparación de los errores detectados por áreas de conocimiento.	148
Tabla 37. Comparación de los errores detectados por fármaco implicado según el grupo terapéutico.	150
Tabla 38. Fármacos de alto riesgo implicados en los errores de la fase post-intervención.	151
Tabla 39. Comparación de los tipos de errores detectados.	153
Tabla 40. Concordancia entre evaluadores en la asignación de la gravedad potencial de los errores de la fase post-intervención.	155
Tabla 41. Tasa de errores detectados en cada categoría de gravedad en los dos periodos de estudio.	156
Tabla 42. Distribución de los errores en función de la gravedad y el tipo de fármaco implicado en la fase post-intervención.	156
Tabla 43. Distribución de los errores en función del grupo terapéutico y la gravedad en la fase post-intervención.	157
Tabla 44. Distribución de los tipos errores en función de la gravedad en la fase post-intervención.	158
Tabla 45. Concordancia entre los evaluadores en la asignación de la PAE en la fase post-intervención.	160
Tabla 46. Tasa de errores detectados en cada categoría de PAE en los dos periodos de estudio.	161
Tabla 47. Distribución de los errores en función del fármaco implicado y la PAE en la fase post-intervención.	161
Tabla 48. Distribución de los errores en función del grupo terapéutico y la PAE en la fase post-intervención.	162

Tabla 49. Ejemplos de errores de prescripción detectados en la fase post-intervención y la asignación de gravedad potencial y PAE.....	163
Tabla 50. Análisis de la rentabilidad del proceso con el nuevo modelo de validación farmacéutica.	165
Tabla 51. Análisis del retorno de la inversión del desarrollo e implantación de la tecnología.	166
Tabla 52. Indicadores de investigación resultado de la difusión de los resultados del presente trabajo.	166
Tabla 53. Programa de Formación en Creación y Gestión de Startups de Salud.....	168

C. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estudios realizados para conocer la incidencia de eventos adversos en hospitales (19).	36
Figura 2. Relación entre errores de medicación, evento adverso potencial asociado al uso de los medicamentos y evento adverso asociado al uso de los medicamentos.....	43
Figura 3. Principales procesos del circuito de utilización del medicamento en los hospitales. .	44
Figura 4. Tecnologías incorporadas en cada una de las fases del circuito de utilización del medicamento.	57
Figura 5. Esquema general del estudio.....	71
Figura 6. Organigrama del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.....	73
Figura 7. Mapa de procesos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.....	77
Figura 8. Cronograma del estudio.....	93
Figura 9. Esquema general del funcionamiento de HIGEA.	114
Figura 10. Número de alertas y tasa de intervenciones del estudio de validación de las reglas.	141

D. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de los errores de medicación en cada fase del circuito de utilización del medicamento (44, 53).	47
Gráfico 2. Distribución de los errores detectados por áreas de conocimiento en la fase pre-intervención.	97
Gráfico 3. Distribución de los errores detectados en las áreas médicas en la fase pre-intervención.	98
Gráfico 4. Distribución de los errores por tipo de fármaco implicado en la fase pre-intervención: grupo farmacológico ATC y fármacos de alto riesgo.	98
Gráfico 5. Distribución de los tipos de errores detectados en la fase pre-intervención.	100
Gráfico 6. Asignación de la gravedad por el Evaluador 1 en la fase pre-intervención.	101
Gráfico 7. Asignación de la gravedad por el Evaluador 2 en la fase pre-intervención.	101
Gráfico 8. Asignación de la gravedad por el Evaluador 3 en la fase pre-intervención.	101
Gráfico 9. Distribución de la gravedad potencial de los errores asignada por consenso en la fase pre-intervención.	102
Gráfico 10. Asignación de la PAE por el Evaluador 1 en la fase pre-intervención.	106
Gráfico 11. Asignación de la PAE por el Evaluador 2 en la fase pre-intervención.	106
Gráfico 12. Asignación de la PAE por el Evaluador 3 en la fase pre-intervención.	106
Gráfico 13. Distribución de la PAE de los errores asignado por consenso en la fase pre-implantación.....	107
Gráfico 14. Análisis de las intervenciones realizadas por tipo de unidad y programa de intervención.	147
Gráfico 15. Distribución de los errores dentro de las áreas médicas en la fase post-intervención.	149
Gráfico 16. Distribución de los errores por grupo farmacológico implicado en la fase post-intervención.	150
Gráfico 17. Distribución de los tipos de errores detectados en la fase post-intervención.	152
Gráfico 18. Asignación de la gravedad por el Notificador en la fase post-intervención.....	148
Gráfico 19. Asignación de la gravedad por el Evaluador 1 en la fase post-intervención.....	154
Gráfico 20. Asignación de la gravedad por el Evaluador 2 en la fase post-intervención.....	154
Gráfico 21. Asignación de la gravedad por el Evaluador 3 en la fase post-intervención.....	154
Gráfico 22. Asignación de la gravedad potencial de los errores por consenso en la fase post-intervención.	155
Gráfico 23. Asignación de la PAE por el Evaluador 1 en la fase post-intervención.	159
Gráfico 24. Asignación de la PAE por el Evaluador 2 en la fase post-intervención.	159
Gráfico 25. Asignación de la PAE por el Evaluador 3 en la fase post-intervención.	159
Gráfico 26. Asignación de la PAE por consenso en la fase post-intervención.	160

E. ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Descripción de la oportunidad de negocio para la transferencia de HIGEA	168
---	-----

F. RESUMEN

Introducción

Los errores de medicación (EM) se producen con elevada frecuencia, producen daños significativos en los pacientes e presentan un elevado impacto económico en las instituciones sanitarias. Un EM se define como cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos.

El *Harvard Medical Practice Study* estimó que el 3,7% de los pacientes ingresados presentan un evento adverso durante el ingreso, siendo los más frecuentes los eventos adversos relacionados con la medicación (19%), de los cuales el 45% se consideró prevenible. El estudio ENEAS realizado en España en el año 2005 mostró que el 4% de los pacientes ingresados sufre un evento adverso. De todos los eventos adversos documentados, el 37% estaban relacionados con la medicación, y el 35% de los mismos se consideró prevenible.

Los EMs presentan un elevado impacto económico; sin embargo, hay muy pocos estudios que lleven a cabo una estimación fiable del coste que éstos suponen. En 1993 Bates et al estimaron que el incremento del coste en la atención sanitaria derivado de un evento adverso asociado al uso de los medicamentos (EAM) prevenible era de 4.685 dólares. De forma similar, en el año 2008 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de nuestro país estimó un coste medio de 5.584 euros por cada EAM prevenible.

Los EMs pueden producirse en cualquier punto del circuito de utilización del medicamento, desde la prescripción hasta la dispensación, elaboración y administración. Sin embargo, numerosos estudios han puesto de manifiesto que el mayor porcentaje de los errores se producen en la fase de prescripción.

Por ello, en la actualidad uno de los mayores retos a los que se enfrenta el Sistema Nacional de Salud es desarrollar estrategias para la prevención de EMs que permitan reducir la incidencia y gravedad de los EAMs. Ya se han implantado una gran variedad de medidas para ayudar a los médicos a minimizar los errores de prescripción (EP), tales como programas de educación o tecnologías de información avanzada. Se ha realizado un gran esfuerzo en el desarrollo e implantación de la prescripción electrónica asistida (PEA) asociada a Sistemas de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas (SSDC), los cuales han demostrado su eficacia en la reducción de EPs en el ámbito hospitalario. Un meta-análisis realizado recientemente estimó que la PEA reduce en un 48% los EPs.

Está ampliamente reconocido que los farmacéuticos son una figura clave para garantizar el uso seguro de los medicamentos, ya que son capaces de reconocer e interceptar posibles EPs durante el proceso de validación farmacéutica. Por consiguiente, el farmacéutico hospitalario debe liderar la implantación de tecnologías dirigidas a aumentar la seguridad del proceso de utilización de los medicamentos.

Objetivos

El objetivo principal es diseñar, desarrollar, validar e implantar un Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas y evaluar el impacto de su incorporación al proceso de validación (Nuevo Modelo de Validación).

Los objetivos específicos son:

1. Caracterizar los errores de prescripción detectados por los farmacéuticos en el proceso de validación mediante un “Modelo de Validación Tradicional” y mediante un “Nuevo Modelo de Validación”, que incorpora el Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas.
2. Evaluar el impacto clínico de la implantación del sistema:
 - ✓ Aumento de la tasa de detección de errores de prescripción en el proceso de validación
 - ✓ Aumento del porcentaje de errores interceptados de mayor impacto
3. Evaluar el impacto económico del “Nuevo Modelo de Validación”.
4. Obtener un paquete de reglas clínicas de elevada eficiencia en la detección de EAMs en la práctica clínica diaria.

Material y métodos

Ámbito: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid (España). El HGUGM es uno de los grandes hospitales del Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid, que dispone de más de 1.200 camas y atiende a una población de 350.000 habitantes.

El Servicio de Farmacia del HGUGM es un servicio de referencia a nivel nacional por la promoción de prácticas de seguridad en el uso de los medicamentos, incluyendo la implantación de tecnologías de información sanitaria. Desde el año 2003, el HGUGM ha incorporado la herramienta de PEA que incorpora un SSDC básico. Este sistema incluye la selección del tratamiento de acuerdo a los protocolos aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, y un sistema de alertas en caso de alergias, dosis máximas, interacciones y duplicidades

terapéuticas. Los farmacéuticos llevan a cabo la validación continua y centralizada de los tratamientos farmacológicos de todos los pacientes. El programa de PEA se revisa regularmente ante nuevas prescripciones o cambios de tratamiento. Este es el denominado “Modelo de Validación Tradicional”.

Diseño: Estudio de intervención cuasiexperimental con evaluación pre-post (01/01/2013 – 31/12/2016)

1. Fase Pre-intervención: Análisis del “Modelo de Validación Tradicional”: Estudio observacional prospectivo no randomizado de 6 meses de duración (1/Enero/2013 – 30/Junio/2013). En esta fase se incluyeron todos los EP detectados por los farmacéuticos en el proceso de validación utilizando el Modelo de Validación Tradicional. Se analizó: área de conocimiento en la que detectamos el error, fármaco implicado en el error y tipo de error de prescripción. Un equipo independiente determinó la gravedad potencial del error y la probabilidad del error de causar un daño al paciente (PAE). Se estimó el coste evitado y la rentabilidad del proceso de validación. Se realizó un análisis de concordancia mediante el coeficiente *Kappa* entre los distintos miembros del equipo.

2. Fase de Intervención: Desarrollo, validación e implantación de un sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas

Diseño y desarrollo del SSDC: Durante el año 2014 se constituyó un equipo multidisciplinar para definir las funcionalidades del SSDC, al que se denominó HIGEA. Del mismo modo, se definieron las reglas clínicas (RC) a incorporar dentro de cuatro programas de intervención (PI): PI1) Programa de ajuste posológico en insuficiencia renal, PI2) Programa de ajuste de la terapia en pacientes anticoagulados/antiagregados, PI3) Programa de detección de toxicidades bioquímicas/hematológicas y PI4) Programa de monitorización farmacocinética.

Validación del SSDC: Tras la incorporación de las RCs a HIGEA, se realizó un estudio observacional prospectivo no-randomizado desde el 1 de Enero de 2015 al 30 de Junio de 2015 para determinar la efectividad de las reglas mediante el análisis de su Valor Predictivo positivo (VPP).

3. Fase Post-intervención: Análisis del “Nuevo Modelo de Validación”: Estudio observacional prospectivo no randomizado de 6 meses de duración (1/Enero/2016 – 30/Junio/2016). En esta fase se incluyeron todos los EP detectados por los farmacéuticos en el proceso de validación utilizando el Nuevo Modelo de Validación. Se procedió siguiendo la misma metodología que en el estudio pre-intervención y se compararon los resultados obtenidos. Además, se llevó a cabo el cálculo del retorno de la inversión.

4. Difusión de resultados y transferencia de la tecnología

Resultados

1. Fase Pre-intervención: Se detectaron 484 EPs utilizando el “Modelo de Validación Tradicional”, lo que supone una tasa de detección de errores de 41,6 errores/ 100.000 líneas validadas. El mayor número de EPs (93%) fueron detectados en áreas de conocimiento médicas. Las familias de fármacos implicadas con mayor frecuencia en los errores fueron: antimicrobianos (18%), fármacos relacionados con el sistema nervioso central (15%) y antineoplásicos (15%). Los tipos de EPs detectados mayoritariamente fueron errores de dosis (41%), seguido de omisiones (19%). El 36% de los errores fueron considerados de gravedad menor, el 59% moderada y el 5% seria. La PAE fue del 40% o mayor en el 22% de los EPs. El coste evitado estimado fue de 291.422 euros y el ratio coste/beneficio de 1,7. La concordancia global entre los miembros del equipo fue moderada para la gravedad ($\kappa = 0.56-0.70$; $p < 0.005$) y fuerte para la PAE ($\kappa = 0.68-0.83$; $p < 0.005$).

2. Fase de intervención:

Diseño y desarrollo del SSDC: El equipo definió las funcionalidades del sistema. HIGEA integra dos sistemas de información hospitalaria: programa de PEA y resultados de las analíticas de Hematología, Inmunología, Bioquímica y Farmacogenética. La integración se llevó a cabo utilizando un lenguaje estándar. El SSDC genera alertas basadas en las RCs definidas previamente para identificar pacientes con un riesgo elevado de sufrir un EAM. Las alertas incluyen recomendaciones individualizadas sobre el cambio que se debe realizar en el tratamiento. HIGEA además permite el registro automático de los errores detectados y lleva a cabo la priorización de las alertas de mayor impacto (basándose en el cálculo del VPP). Se definieron 209 reglas: 110 en el PI1, 24 en el PI2, 64 en el PI3 y 11 en el PI4.

Validación del SSDC: Durante el estudio de validación, HIGEA generó 1.086 alertas (9 alertas/día), de las cuales el 51% condujo a una intervención por parte del farmacéutico con el objetivo de prevenir un posible EAM. De éstas, 368 intervenciones generaron un cambio en el tratamiento de los pacientes. De forma global, el mayor número de cambios en los tratamientos (59%) fueron inducidos por alertas generadas dentro del PI1. El VPP fue de 0,5, 0,24, 0,22 y 0,02 para cada uno de los PI.

Implantación del SSDC: El paquete final de RCs se constituyó con aquellas que presentaron un VPP $> 0,03$, un total de 198 reglas. Para realizar el análisis de este nuevo modelo se impartió

formación de los farmacéuticos validadores, con el objetivo de garantizar una óptima integración del uso de HIGEA en la práctica clínica y la consolidación de este nuevo modelo.

3. Fase Post-intervention: Se detectaron 1.263 EPs utilizando el “Nuevo Modelo de Validación”, lo que supone un aumento al doble en la tasa de detección de errores (83,6 errores/100.000 líneas validadas). Concretamente, el 28% de los 1.263 errores fueron detectados gracias a alertas generadas por HIGEA. Del mismo modo que en la fase pre-intervención, el mayor número de EPs fueron detectados en áreas médicas (83%). Las familias de fármacos implicadas con mayor frecuencia en los errores fueron: antimicrobianos (21%) y fármacos relacionados con el sistema nervioso central (17%), lo que refleja un aumento en el porcentaje de errores relacionados con fármacos de estos grupos. Del mismo modo, se observó un incremento en el número de errores detectados en los que el fármaco implicado pertenecía al grupo B “Terapia relacionada con la sangre y órganos hematopoyéticos”. Los tipos de EPs detectados mayoritariamente fueron una vez más errores de dosis (45%), seguido de omisiones (16%). HIGEA permitió la detección de errores en la monitorización de los tratamientos, tipo de error asociado a una elevada gravedad. El 24% de los errores fueron considerados de gravedad menor, el 70% moderada, el 5% seria y el 1% catastrófica. Se observó un incremento significativo en la gravedad de los errores detectados. La PAE fue del 40% o mayor en el 40% de los EPs, lo que refleja un aumento en la PAE de los errores detectados. La concordancia global entre los miembros del equipo fue moderada para la gravedad ($\kappa = 0.42-0.67$; $p < 0.005$) y fuerte para la PAE ($\kappa = 0.55-0.69$; $P < 0.005$). El coste evitado estimado fue de 1.179.161 euros y el ratio coste/beneficio de 5,9. El retorno de la inversión, teniendo en cuenta solo los errores detectados gracias a HIGEA, fue del 380%.

4. Difusión de resultados y transferencia de la tecnología: El proyecto generó una elevada producción científica, y la tecnología desarrollada se logró transferir al mercado con éxito.

Conclusiones

Este trabajo ha permitido el desarrollo y la implantación de un Nuevo Modelo de Validación farmacéutica que incorpora un SSDC. La metodología presentada permite el desarrollo de una herramienta inteligente que se puede implantar fácilmente en la práctica clínica diaria y que presenta un elevado impacto en la mejora de la seguridad del paciente, gracias a la reducción de los errores de prescripción, así como en términos económicos, gracias a la reducción de los costes asociados a los errores y, por tanto, a la mejora de la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica.

G. SUMMARY

Introduction

Medication errors (ME) are frequent and can cause significant harm to patients and considerably increase costs for healthcare institutions. A ME is defined as any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm (adverse drug event).

The Harvard Medical Practice Study estimated that 3.7% of hospitalized patients experienced an adverse event during admission, the most common were medication-related complications (19%), of which 45% were preventable. The ENEAS Study in Spain (2005) showed that 4% of hospitalized patients experienced an adverse event. From all the documented adverse events, 37% were associated with medication-related complications, and 35% of them were preventable.

MEs have a high economic impact, however there are very few reliable estimates of the cost they may generate. In 1993, Bates et al. estimated that the extra cost of in-patient care due to a preventable adverse drug event (ADE) was \$4,685. Similarly, in 2008, the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs estimated an average cost of €5,584 per preventable ADE.

Medication errors can occur at any point in the medication use process, from ordering and prescribing to dispensing, reconstitution, and administration. However, research has shown that most medication errors occur at prescription.

Therefore, currently one of the most important challenges facing national health systems is to develop strategies to prevent MEs and, consequently, to reduce the incidence and severity of ADEs. A variety of approaches have been developed to help physicians minimize prescribing errors (PE), including educational strategies and advanced health information technologies. A major emphasis has been placed in implementing a computerized physician order entry (CPOE) combined with a clinical decision support system (CDSS), which has been shown to effectively reduce prescribing errors in hospital environment. A recent meta-analysis estimated that CPOE reduces PEs by 48%.

It is well recognized that pharmacists are the key element to ensure the safe use of drugs, by being able to recognize and intercept possible PEs during the validation process. Therefore, the hospital pharmacist should lead the implementation of technology aimed to enhance safety during the medication-use-process.

Objectives

The main objective is to define, develop, validate and implement an advanced Clinical Decision Support System to be incorporated to the pharmacist's validation process ("New Validation Model").

The specific objectives were the followings:

1. To characterize which PEs pharmacists are able to detect and prevent from reaching the patient using a "Traditional Validation Model" compared to the "New Validation Model", which incorporates the developed CDSS.
2. To analyze the clinical impact of the "New Validation Model":
 - ✓ Increase the ability to intercept PEs during the validation process
 - ✓ Increase the percentage of high severity errors intercepted
3. To analyze the economic impact of the "New Validation Model".
4. To generate a highly efficient set of "clinical rules" used to prevent ADEs in daily clinical practice.

Material and Methods

Setting: Gregorio Marañón Hospital (GMH), Madrid (Spain). GMH is a 1300-bed tertiary teaching hospital responsible for the direct and specialized healthcare of a population composed of approximately 350,000 people.

The Pharmacy Department of GMH is a national reference in the promotion of safe practices in medication use, including the implementation of health information technology. A custom CPOE program combined with a basic CDSS has been in place since 2003. This safety monitoring tool is based on protocols, standardized doses for most drugs and alerts in case of allergies, duplications and interactions. The pharmacist's role consists of continuous centralized order validation. The hospital CPOE system has to be checked regularly for new or modified medication orders. This is the "Traditional Validation Model".

Design: A comparative interventional quasi-experimental before and after study was conducted.

Study period: 01/01/2013 – 31/12/2016

Methods: This project was developed in 4 stages:

1. Pre-intervention Phase: Analysis of the “Traditional Validation Model”: We performed a nonrandomized, prospective, observational study to evaluate the PEs intercepted through the pharmacist validation process between January and June 2013. We analyzed: patient’s location, drugs involved and type of the errors. An independent team determined the severity of the potential ADEs and the probability of causing an ADE (PAE). We estimated the cost avoidance and the yield of the validation process. A kappa statistic was used to verify inter-observer agreement.

2. Intervention Phase: Development, validation and implementation of the advanced CDSS:
Design and development of HIGEA: During 2014, a multidisciplinary team was formed to define the features of HIGEA and the CRs in 4 intervention programs (IP): IP1) Program for dose adjustment in renal impairment; IP2) Program for adjustment of anticoagulation/antiplatelet therapy; IP3) Program for detection of biochemical/hematologic toxicities; and IP4) Therapeutic drug monitoring program.

Validation Study: After the CRs were built into HIGEA, we performed a 6-month observational prospective study, between January and June 2015, to determine the effectiveness of the CRs through the analysis of the positive predictive value (PPV).

3. Post-intervention phase: Analysis of the “New Validation Model”: We performed a nonrandomized, prospective, observational study to evaluate the PEs intercepted through the pharmacist’s validation process between January and June 2016. We used the same methodology than in the pre-intervention phase and compared the results. We also estimated the return on investment of the technology.

4. Publication of the results and Transfer the technology

Results

5. Pre-intervention Phase:

484 PEs were intercepted using the “Traditional Validation Model”, which reflect a detection error rate of: 41.6 errors per 100,000 validated prescription. The highest number (93%) of PEs were detected in medical departments. The most frequent families of drugs involved were antimicrobials (18%), nervous system related drugs (15%) and antineoplastic (15%). The most common type of PEs found were due to a wrong dose (41%), followed by insufficient omission (19%). 36.2% of PEs were classified as being of minor severity, 59.1% as moderate and 4.7% as

serious. The PAE was 40% or higher in 22% of PEs. We estimated a cost avoidance of €291,422 and a benefit/cost ratio of 1.7. The overall inter-rater agreement for the participants was moderate for severity ($\kappa = 0.56-0.70$; $p < 0.005$) and strong for the PAE ($\kappa = 0.68-0.83$; $p < 0.005$).

6. Intervention Phase:

Design and development of the CDSS: The team defined the features of the CDSS. HIGEA integrates two health information hospital systems: clinical laboratory data and the CPOE system. The integration was performed using a standard language. The system generates alerts based on the predefined CRs to select patients at risk of ADEs. The alerts include standardized recommendations of the necessary changes on the pharmacological treatment that must be considered by the physician. HIGEA also facilitates the record of the intercepted errors and prioritizes automatically the generation of alerts based on their impact (evaluating the PPV of CRs). 209 CRs were defined: 110 for IP1, 24 for IP2, 64 for IP3, and 11 for IP4.

Validation Study: During the validation study, HIGEA generated 1,086 alerts (9 alerts/day), 554 (51%) of which generated an intervention that the pharmacist had to carry out to prevent a possible ADE. Of these, 368 interventions were accepted by the physician and induced a change in the treatment. Therefore, 368 (34%) alerts led to a documented modification in therapy due to an actual error being intercepted. Overall, the highest number of treatment changes induced was generated by IP1 (218; 59%). The PPV was 0.5, 0.24, 0.22, and 0.20 for each IP, respectively.

Implementation of the CDSS: The final set was formed with CRs with PPV > 0.03, a total of 198 CRs. Training was provided to all the hospital pharmacists to guarantee a proper integration of HIGEA in the clinical practice, and the consolidation of the “New Validation Model”.

7. Post-intervention Phase:

1,263 PE were intercepted using the “New Validation Model”, which reflects a duplication of the previous error detection rate to 83.6 errors per 100,000 validated prescriptions. Specifically, 28% of the 1,263 errors were detected thanks to alerts generated by HIGEA. In the same way that in the pre-intervention phase, the highest number of PEs were detected in medical departments (83%). The most frequent families of drugs involved were antimicrobials (21%) and nervous system related drugs (17%); which illustrates an increase in the percentage of errors in which a drug of these groups was involved. Likewise, there was an increase in the percentage of errors detected with drugs from group B. Similar to previous results, the most common type of PE found was due to a wrong dose (45%), followed by insufficient omission (16%). Thanks to the implementation of HIGEA, we were able to detect insufficient monitoring of analytical

parameters related to the treatment, which is a type of error of high severity 24.4% of PEs were classified as being of minor severity, 70.1% as moderate, 5.1% as serious and 0.5% as catastrophic. We observed a significant increase on the high severity errors detected. The PAE was 40% or higher in 40% of PEs, which illustrates an increased probability of detected errors. The overall inter-rater agreement for the participants was moderate for severity ($\kappa = 0.42-0.67$; $p < 0.005$) and strong for the PAE ($\kappa = 0.55-0.69$; $P < 0.005$). We estimated a cost avoidance of €1,179,161 and a benefit/cost ratio of 5.9 with the implementation of the “New Validation Model”. We estimated a return of investment of 380%, which was calculated taking into account only the PEs detected by the alerts generated by HIGEA (358 errors).

8. Publication of the results and Transfer the technology: The project generated a high scientific production.

Conclusions

This project identified and validated the implementation of a “New Validation Model” in a hospital setting; which has been shown to improve the patient safety through the efficacy of the medication-use-process. This new model offers a comprehensive methodology to develop an advance CDSS, which can be easily implemented in daily clinical practice allowing it to highly impact both the patient’s safety, by reducing PEs, and the hospital system, by reducing PE-related costs.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EL RETO DE LA SEGURIDAD DEL PACIENTE

La **Seguridad del Paciente** es un principio fundamental de la atención sanitaria. Se trata de un componente clave de la calidad asistencial, que ha adquirido gran relevancia en los últimos años tanto para los pacientes y sus familias, que desean sentirse seguros y confiados en los cuidados sanitarios recibidos, como para los gestores y profesionales, que desean ofrecer una asistencia sanitaria segura, efectiva y eficiente.

Existe un cierto grado de peligrosidad inherente a cada paso del proceso de atención sanitaria. Los errores asistenciales representan una causa de elevada morbilidad y mortalidad en todos los sistemas sanitarios desarrollados. La razón fundamental es la creciente complejidad del manejo de los pacientes, en el que interactúan factores organizativos, factores personales de los profesionales y factores relacionados con la enfermedad.

En 1999 se publicó el informe *“To err is human: building a safer health system”* (1) realizado por el *Committee on Quality of Health Care in America* del *Institute of Medicine*. Este informe conmocionó a la opinión pública, constituyendo el detonante que situó realmente a este problema en el centro de interés, no sólo de Estados Unidos (EE.UU.), sino de otros muchos países. Este informe señala que los errores asistenciales ocasionan entre 44.000 y 98.000 muertes al año en EE.UU., una mortalidad mayor que la causada por los accidentes de tráfico, el cáncer de mama o el sida. El documento trata en extensión los errores de medicación por considerar que son los de mayor magnitud y los más conocidos. Asimismo, destaca que ocasionan más de 7.000 muertes anuales, que son responsables de una de cada 854 muertes en pacientes hospitalizados y de una de cada 131 muertes en pacientes no hospitalizados. Además de dar a conocer las consecuencias de los errores asistenciales en términos de morbilidad y mortalidad, el mensaje fundamental de este informe es que los errores se producen porque existen fallos en los componentes del sistema sanitario y no por incompetencia de los individuos, por lo que la mejora de la seguridad en la asistencia pasa necesariamente por realizar un profundo cambio del complejo sistema sanitario actual. Este informe puso de manifiesto una realidad que habían demostrado estudios previos y a su vez abre una corriente investigadora en torno a la seguridad del paciente, enfocada a analizar la magnitud del problema y desarrollar estrategias de prevención eficaces.

1.1.1 Eventos adversos ligados a la atención sanitaria: Panorama internacional

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la Unión Europea, la frecuencia de eventos adversos en los pacientes ingresados se encuentra entre el 8% y el 12%, produciéndose 1 muerte por cada 100.000 habitantes al año como consecuencia de dichos eventos adversos, lo que supone alrededor de 5.000 muertes al año (2). No obstante parece que estas cifras también podrían estar infra estimadas porque se basan exclusivamente en datos registrados por los profesionales (3).

Desde los años 90 numerosos estudios epidemiológicos han contribuido de forma importante al conocimiento de la magnitud, impacto y características de los eventos adversos ligados a la atención sanitaria (4-15).

Una revisión sistemática realizada en el año 2008 revelaba que la incidencia media de eventos adversos asociados a la hospitalización era del 9,2% (IC95%: 4,6 - 12,4%), de los cuales el 43,5% (IC95%: 39,4 - 49,6 %) podrían haberse prevenido (16). El 7% de los eventos adversos identificados podía derivar en una incapacidad permanente, y el 7,4% podía relacionarse directamente con la muerte del paciente (Tabla 1).

A pesar de que aparentemente los daños producidos a los pacientes parecen poco frecuentes, algunos expertos señalan que estos datos pueden estar infra estimados, ya que estos estudios no incluyen los eventos adversos tras el alta (17). Por otra parte, algunos expertos recomiendan también la necesidad de utilizar diferentes metodologías para poder detectar mejor la ocurrencia de eventos adversos (18).

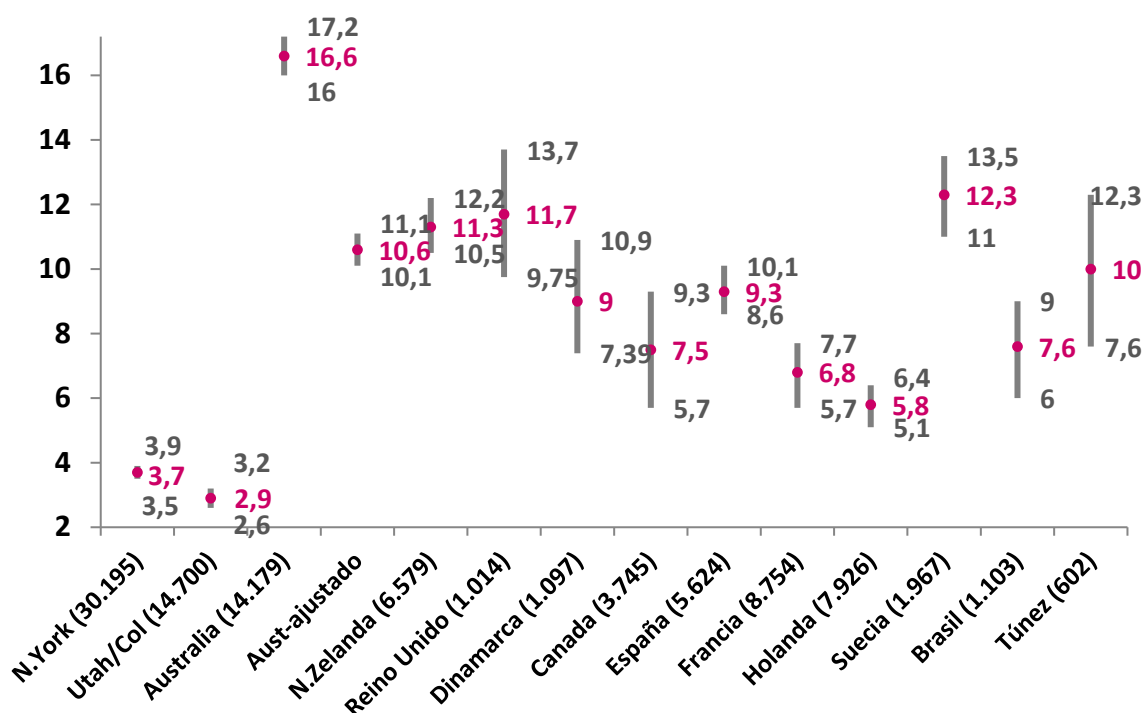
Tabla 1. Resultados de los estudios sobre la incidencia de eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria (16, 19).

Estudio	Año ¹	Nº pac.	Nº pac. con EA (%)	Nº EAs prevenibles (%)	Daño permanente (%)	Muerte (%)
Brennan et al	1984	30.195	1.133 (3,8)	-	74 (6,5)	154 (13,6)
O'Neil et al		3.160	237 (7,5)	103 (43,5)	-	-
Wilson et al	1992	14.179	2.353 (16,6)	1.205 (51,2)	315 (13,4)	112 (4,8)
Thomas et al	1992	14.732	475 (3,2)	-	40 (8,4)	31 (6,6)
Schioler et al	1998	1.097	9,0 %	-	-	-
Davis et al	1998	6.579	850 (12,9)	315 (37,1)	87 (10,2)	38 (4,5)
Vincent et al	1999	1.014	110 (10,8)	57 (47,9)	7 (6,4)	9 (8,2)
Baker et al	2000	3.745	255 (6,8)	106 (41,6)	15 (5,2)	46 (15,9)
Michel et al - Estudio prospectivo en pac. ingresados - Motivo de ingreso	2004	8.574	6,6 % 4,0%	-	-	-
Sari et al		1.009	110 (10,9)	-	-	-

¹ Año de recogida de datos; EA: evento adverso; pac.: paciente

De todos los estudios mencionados destaca el Harvard Medical Practice Study (4, 5), que fue el primer estudio que analizó retrospectivamente en una amplia muestra de pacientes (n= 30.195) que habían estado ingresados durante el año 1984 en distintos hospitales de Nueva York, la incidencia y tipo de daños derivados de los errores más habituales producidos en la asistencia sanitaria. Este estudio encontró que un 3,8% de los pacientes hospitalizados había sufrido efectos iatrogénicos derivados de las actuaciones médicas durante su estancia hospitalaria. Las complicaciones derivadas de los medicamentos fueron el evento más frecuente (19%, y de ellos un 45% prevenibles, es decir, causado por errores), seguido de las infecciones de herida quirúrgica (14%) y de las complicaciones técnicas (13%).

Los diferentes objetivos perseguidos y la diferente metodología utilizada en cada uno de los estudios explican las diferencias encontradas en la frecuencia de eventos adversos (Figura 1).

Figura 1. Estudios realizados para conocer la incidencia de eventos adversos en hospitales (19).

Habitualmente una de las primeras causas de eventos adversos graves son aquellos que se producen en relación al uso de los medicamentos, representando el 10,8 – 38,7% del total de los eventos adversos producidos. Cabe destacar además que el 30,3 – 47,0% de los eventos adversos asociados al uso de los medicamentos (EAMs) detectados en estos estudios son prevenibles, por lo que son consecuencia de errores de medicación (Tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de Eventos Adversos a Medicamentos en los estudios más relevantes sobre la incidencia de eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria (16).

Estudio	Eventos Adversos producidos por Medicamentos		
	% con respecto a EAs	% Prevenibles	% Muerte
Brennan et al	19,4 %	17,7 %	-
Wilson et al	10,8 %	43 %	8 %
Thomas et al	19,3 %	35 %	-
Davis et al	15,4 %	-	-
Vincent et al	14,4 %	52,9%	
Baker et al	23,6 %	-	-
Michel et al	19,5 %	31 %	-
- Estudio prospectivo en pacientes ingresados			
- Motivo de ingreso	38,7 %	47 %	-

EA: Evento adverso

1.1.2 Eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria: Panorama nacional

El punto de partida para conocer la magnitud y los factores determinantes del riesgo asistencial en España han sido los estudios ENEAS (10), APEAS (20), EARCAS (21) y SYREC (22), promovidos por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). El estudio EVADUR (23), desarrollado por la Sociedad Española de Medicina Urgencias y Emergencias, ha aportado también información útil en el ámbito de las urgencias. Todos ellos se han llevado a cabo para analizar de forma global la frecuencia y tipos de eventos adversos en distintos ámbitos sanitarios y han constatado que los EAMs constituyen un porcentaje elevado del total de los eventos adversos que se producen en la provisión de asistencia sanitaria (Tabla 3).

Tabla 3. Estudios multicéntricos realizados a nivel nacional sobre la incidencia de eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria (10, 20-23).

Estudio	Año	Tipo de estudio	Ámbito	EA total (%pac.)	EA más frecuentes	EAMs	
						% del total	Prev. (%)
ENEAS	2005	Cohortes históricas	24 Hospitales	9,3 %	Medicación (37,4%) IAAS (25,3%) Procedimientos (25%)	37,4	34,8
APEAS	2007	Prevalencia	48 Centros Atención Primaria	10,11 %	Medicación (47,8%) Peor curso evolutivo de la enfermedad de base (19,9%) Procedimientos (10,6%)	47,8	59,1
EARCAS	2010-11	Cualitativo	Residencias y centros sociosanitarios	--	Cuidados Medicación IAAS	--	--
SYREC	2007	Cohortes prospectivo	79 Unidades de Cuidados Intensivos/ 76 Hospitales	33,1 %	Cuidados (26%) IAAS (24%) Medicación (12%)	11,6	58,9
EVADUR	2009	Prospectivo	21 Servicios de Urgencias	7,2 %	Proceso de atención (46,2%) Medicación (24,1%) Procedimientos (11,7%)	24,1	--

APEAS: Estudio de Eventos Adversos en Atención Primaria
EA: Evento Adverso
EAM: Evento Adverso asociado al uso de los medicamentos
EARCAS: Eventos Adversos en Residencias y Centros Asistenciales Sociosanitarios
ENEAS: Estudio Nacional de Eventos Adversos ligados a la hospitalización

EVADUR: Eventos Adversos en Urgencias
IAAS: Infecciones asociadas a la atención sanitaria
Pac.: paciente
Prev.: Prevenible
SYREC: Seguridad y Riesgo en el Enfermo Crítico

Estudio Nacional de Eventos Adversos ligados a la Hospitalización (Estudio ENEAS): Estudio retrospectivo de una cohorte de 5.624 pacientes ingresados en 24 hospitales públicos españoles, durante más de 24 horas, y dados de alta entre el 4 y el 10 de junio de 2005 (ambos inclusive). El total de estancias hospitalarias controladas fue de 42.714 días. La incidencia de pacientes con eventos adversos relacionados con la asistencia sanitaria en general fue de 9,3% (525/5.624), (IC 95%: 8,6% -10,1%). La densidad de incidencia fue de 1,2 eventos adversos por 100 pacientes/día (IC95%: 1,1 – 1,3). La incidencia real de pacientes con eventos adversos relacionados directamente con la asistencia hospitalaria (excluidos aquellos con origen en la atención primaria, consultas externas y ocasionados en otro hospital) fue del 8,4% (473/5.624), (IC95%: 7,7% - 9,1%). A la incidencia real se añadían aquellos casos en los que un evento adverso había sido el origen del ingreso, para compensar en alguna medida las pérdidas por evento adverso post-alta.

Del total de eventos adversos, el 37,4% (n=245) estaban relacionados con la medicación, mientras que las infecciones nosocomiales de cualquier tipo representaron el 25,3% (n=166) y un 25% (n=164) estaban relacionadas con problemas técnicos durante un procedimiento. El 45% (n=295) de los eventos adversos se consideraron leves, el 38,9% (n=255) moderados y el 16% (n=105) graves. En total, el 42,8% de los eventos adversos se consideraron evitables (Tabla 4) (10, 24-26).

Tabla 4. Principales datos del estudio ENEAS (10).

Tipos de eventos adversos	N	%	Prevenibles (%)
Relacionados con los cuidados	50	7,6	56,0
Relacionados con la medicación	245	37,4	34,8
Náuseas, vómitos o diarrea secundarios a medicación	32	4,89	
Prurito, rash o lesiones dérmicas reactivas a fármacos o apósitos	32	4,89	
Otros efectos secundarios de fármacos	29	4,43	
Mal control de la glucemia	19	2,90	
Hemorragia por anticoagulación	18	2,75	
Otros	104	15,89	
Relacionados con infección nosocomial	166	25,34	56,6
Relacionados con el procedimiento	164	25,04	31,7
Relacionados con el diagnóstico	18	2,75	84,2
Otros	12	1,83	33,4
TOTAL	655	100	42,8

Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria (Estudio APEAS): Estudio de prevalencia realizado sobre una muestra de oportunidad de 48 centros de atención primaria de 16 Comunidades Autónomas en el que participaron 452 profesionales. Se estudiaron los 96.047 pacientes que acudieron a consulta durante dos semanas del mes de junio de 2007. La prevalencia observada de eventos adversos fue de un 11,18‰ de las consultas de atención primaria (IC95%: 10,52 - 11,85). La prevalencia de pacientes con algún evento adverso fue de 10,11‰ (IC95%: 9,48 - 10,74). Un 6,7% de los pacientes acumuló más de un evento adverso. El 54,7% (n=606) de los eventos adversos se consideraron leves, el 38,0% (n=421) moderados y el 7,3% (n=81) graves. El 47,8% de los eventos adversos (n=530) estuvieron relacionados con la medicación, el 8,4% (n=93) con las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria de cualquier tipo, el 10,6% (n=118) con algún procedimiento y el 6,5% (n=72) con los cuidados. La mayoría de eventos adversos (64,3%) se consideraron prevenibles y solo el 5,9% fueron graves, la mayoría relacionados con la medicación (27, 28).

Eventos Adversos en Residencias y Centros Sociosanitarios (Estudio EARCAS): Estudio cualitativo de varias fases dirigido a disponer de una primera aproximación sobre la seguridad del paciente en los hospitales de media y larga estancia y residencias sociosanitarias de España, en el que participaron más de 950 expertos de casi 100 centros e instituciones de todas las Comunidades Autónomas. Según los resultados obtenidos, los incidentes y eventos adversos más comunes están relacionados con los cuidados proporcionados a los pacientes, con el uso de la medicación y con las infecciones asociadas con la atención sanitaria. Los factores más destacados que contribuyen a la aparición de estos incidentes y eventos adversos son los relacionados con la vulnerabilidad del paciente. La magnitud del problema, reflejada en los resultados del estudio, pone de manifiesto la necesidad de identificar y desarrollar estrategias para mejorar la seguridad del paciente en el entorno sociosanitario (21).

Incidentes y eventos adversos en medicina intensiva. Seguridad y riesgo en el enfermo crítico (Estudio SYREC): Estudio de cohortes prospectivo realizado en 79 unidades de cuidados intensivos españolas basado en la notificación de incidentes por los propios profesionales. El riesgo de sufrir un incidente sin daño por el hecho de ingresar en la unidad de cuidados intensivos, expresado en mediana, fue del 73% y de sufrir un evento adverso del 40%. Los eventos adversos que aparecieron con más frecuencia fueron los relacionados con los cuidados y las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. El 90% de todos los incidentes sin daño y el 60% de los eventos adversos fueron clasificados como evitables o posiblemente evitables (29).

Eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles

(Estudio EVADUR): estudio prospectivo realizado en 21 servicios de urgencias entre octubre y diciembre de 2009. Durante 7 días se siguió la asistencia sanitaria ofrecida a una muestra de 3.854 pacientes. Al menos un 12% de los pacientes que fueron atendidos en un servicio de urgencias se vieron afectados por un incidente y el 7,2% presentaron un incidente con daño. Se halló evidencia de fallo de actuación en el 54,6% de los mismos. Los factores asociados con los incidentes estaban relacionados con el uso de medicamentos, el retraso en el diagnóstico y los fallos de comunicación. Se consideraron evitables el 70% de los eventos adversos (23).

Según los resultados de estos estudios se puede afirmar que existe una elevada incidencia de eventos adversos relacionados con la asistencia sanitaria y que un alto porcentaje de los mismos se encuentran relacionados con la medicación. Además, observamos un elevado grado de evitabilidad.

1.1.3 Impacto económico de los eventos adversos ligados a la asistencia sanitaria

A nivel mundial, el gasto sanitario ha crecido sustancialmente durante los últimos 25 años, impulsado sobre todo por los rápidos cambios experimentados por la tecnología y por la creciente complejidad en la financiación y prestación de la atención sanitaria. Entre los países desarrollados, por ejemplo, el gasto sanitario está creciendo dos veces más rápido que el crecimiento económico general (3). Muchos países están encontrando dificultades para responder a este crecimiento de los costes y, al mismo tiempo, a la demanda de mayor calidad o de mejora en la accesibilidad a la atención sanitaria.

Como ya hemos visto, en hospitales de Australia, Canadá, Dinamarca, Francia, Nueva Zelanda, España, Reino Unido y EE.UU., entre otros, ha salido a la luz un elevado número de errores evitables. Estos errores, además del daño que producen a los pacientes, contribuyen de forma sustancial al incremento del gasto sanitario.

En España, merece la pena mencionar dos trabajos publicados. El primero de ellos estima que los costes de la no seguridad relacionados con la medicación, la infección nosocomial y los procedimientos quirúrgicos, en pacientes hospitalizados durante el año 2011 han supuesto 2.474 millones de euros para el Sistema Nacional de Salud español (30). Este trabajo se basó en el estudio de costes de la no seguridad, realizado por el MSSSI en el año 2008 (31) para el cual se actualizaron los resultados conforme a los ingresos hospitalarios y al Índice de Precios de Consumo del año 2011.

El segundo trabajo evalúa el impacto económico de la incidencia de eventos adversos en la atención hospitalaria española a partir de los datos al alta de pacientes atendidos mediante ingreso en los hospitales pertenecientes a la Red Española de Costes Hospitalarios entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2010. Los resultados muestran que el coste incremental total de los eventos adversos es de 88.268.906 €, un 6,7% adicional del total del gasto sanitario (32).

No obstante, ante la dificultad de evaluar el coste de los daños asociados a la atención sanitaria, una reciente publicación muestra las distintas metodologías utilizadas en la literatura para evaluar el impacto económico de los distintos tipos de eventos adversos que se producen en la asistencia sanitaria tales como los EAMs, las infecciones nosocomiales, las infecciones de herida quirúrgica o las caídas hospitalarias(33).

1.2 ERRORES DE MEDICACIÓN

1.2.1 Terminología

El concepto de **seguridad** en cuanto al uso de los medicamentos ha experimentado cambios importantes en los últimos años.

Existe una cierta confusión sobre los términos utilizados para denominar a los distintos efectos negativos producidos por los medicamentos, lo cual dificulta enormemente el conocimiento de la incidencia real de dichos efectos y la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Por ello, conviene aclarar los siguientes términos, aunque es preciso señalar que no hay un consenso al respecto:

Error de medicación (EM): Es cualquier error que se produce en cualquiera de los procesos del circuito de utilización de los medicamentos. El *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)* define los errores de medicación como: “cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización”(34).

Evento adverso potencial: Es un EM grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, bien porque así sucedió (por ejemplo, el paciente no tuvo una reacción alérgica a un medicamento que recibió, a pesar de que estaba anotado en la historia clínica que sí era alérgico) o bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente (por ejemplo, la enfermera se dio cuenta de que estaba prescrito un medicamento al que el paciente era alérgico y contactó con el médico para que lo cambiara) (35). El análisis de los EAM potenciales es útil, porque permite identificar tanto los puntos donde falla el sistema y se producen los errores, como los puntos donde funciona y los errores se consiguen interceptar y evitar (35, 36).

Evento adverso asociado al uso de los medicamentos (EAM): Se define como “cualquier daño, grave o leve, causado por el uso (incluyendo la falta de uso) de un medicamento” (35) o “cualquier daño resultante del uso clínico de un medicamento” (37).

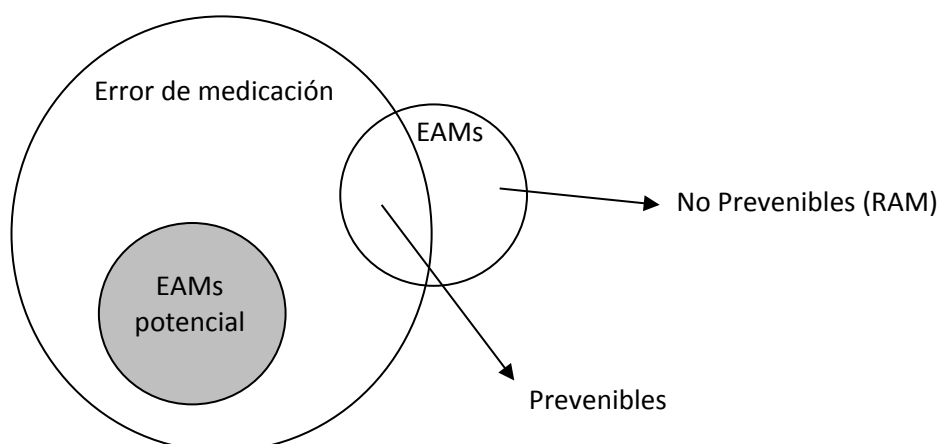
Los EAM pueden clasificarse en dos tipos:

- ✓ EAM prevenibles: Son aquellos EAM causados por EM. Suponen, por tanto, daño y error.
- ✓ EAM no prevenibles: Son aquellos EAM que se producen a pesar de un uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Reacción adversa a medicamentos (RAM): Se define por la OMS como “todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función biológica” (38). Como se ha mencionado anteriormente se considera que las RAM no se producen por un error.

Cabe destacar que los errores de medicación son una causa en sí mismos, mientras que los EAM son el resultado de daño para el paciente como consecuencia del error (EAM prevenible) o no (RAM). En la **Figura 2** se muestra la relación entre eventos adversos a medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación:

Figura 2. Relación entre errores de medicación, evento adverso potencial asociado al uso de los medicamentos y evento adverso asociado al uso de los medicamentos.



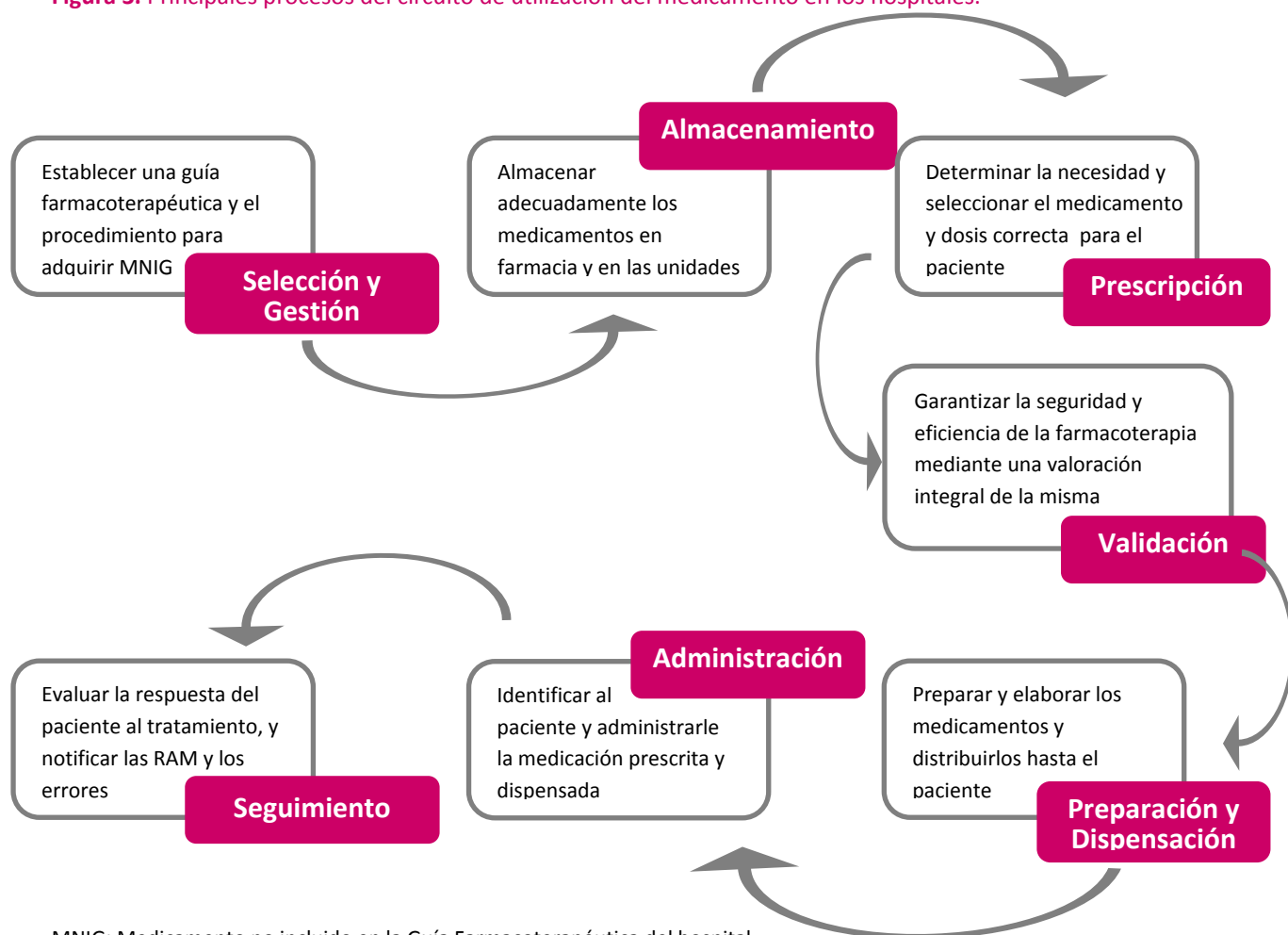
EAM: Evento adverso asociado al uso de los medicamentos

RAM: Reacción adversa a un medicamento

1.2.2 Circuito de utilización del medicamento

La complejidad del circuito de utilización del medicamento en los hospitales es cada vez mayor, lo que conlleva un riesgo mayor de que se produzcan errores y de que éstos, a su vez, causen eventos adversos en los pacientes. Se trata de un sistema en el que intervienen muchos profesionales y que se compone de numerosos procesos y etapas. Fue definido en 1989 por un panel de expertos de la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) como el “conjunto de procesos interrelacionados cuyo objetivo común es la utilización de los medicamentos de forma segura, efectiva, apropiada y eficiente” (39).

Inicialmente se consideró que dicho sistema en el ámbito hospitalario estaba integrado por cuatro procesos básicos, los cuales en sucesivas actualizaciones han sido ampliados a seis: selección, almacenamiento, prescripción, preparación y dispensación, administración y seguimiento (39, 40). El Instituto para el uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) considera importante diferenciar un séptimo proceso más: la validación de la prescripción por el farmacéutico (41). La **Figura 3** recoge los siete procesos básicos que constituyen el sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales. Cada uno de estos procesos a su vez incluye diversas acciones y en cada una de ellas hay múltiples posibilidades de que ocurra un error. La seguridad de este sistema no depende de la calidad de un elemento, sino de cómo funcionen todos sus componentes y procesos, de los profesionales y de su capacidad de coordinación y de trabajo en equipo.

Figura 3. Principales procesos del circuito de utilización del medicamento en los hospitales.

MNIG: Medicamento no incluido en la Guía Farmacoterapéutica del hospital
 RAM: Reacción adversa a un medicamento

Es importante conocer claramente cada uno de los procesos que integran el circuito de utilización del medicamento en la institución para establecer una evaluación y mejora de los mismos. Asimismo, interesa que los profesionales conozcan cuáles son sus responsabilidades y las interrelaciones de sus actividades, ya que, aunque cada proceso suele ser competencia de un profesional sanitario, en la práctica, en muchos de ellos suelen intervenir varias personas (Tabla 5).

Tabla 5. Principales procesos del circuito de utilización del medicamento y personas implicadas en cada uno de ellos.

Proceso	Personas implicadas
Selección de medicamentos	Equipo multidisciplinar
Prescripción	Médico
Validación	Farmacéutico
Preparación y Dispensación	Farmacéutico
Administración	Personal de enfermería
Seguimiento	Equipo multidisciplinar, pacientes, cuidadores

1.2.3 Análisis de los errores de medicación en el ámbito hospitalario

Los EM se producen, como hemos visto, con elevada frecuencia. Se estima que el 3-6,9% de los pacientes hospitalizados sufre al menos un EM (4, 42-45). Las tasas de errores publicadas oscilan entre 0,03 -16,9 errores/100 medicamentos prescritos (43, 46-49). La mediana de la tasa de evitabilidad es 35,2% (18,7 – 73,2%). Se considera que un EAM es de mayor gravedad cuanto mayor es su evitabilidad (5, 44, 49).

No se dispone de numerosos estudios que evalúen la proporción relativa de EM y de EAM, pero se acepta que de un 1 a un 5% de los EM son capaces de causar daño, es decir, eventos adversos prevenibles (44, 50, 51).

- En un informe publicado en 1999 por la *United States Pharmacopeia*, en el que se recogen los datos de distintos hospitales americanos, sólo el 3% de los 6.224 errores de medicación reportados causaron daño a los pacientes (50).
- En un estudio llevado a cabo en tres unidades médicas con objeto de determinar la incidencia de EM, EAM y EAM potenciales, se detectaron en un total de 10.070 prescripciones médicas: 530 EM, 5 EAM prevenibles y 35 EAM potenciales (44). Según los autores, ello supondría aproximadamente que de cada 100 EM que se producen, sólo uno daría lugar a un evento adverso y que ocurrirían siete veces más casos de EAM potenciales, de los que habitualmente se interceptan.
- En el año 2001, Bond et al recogieron los datos reportados por 1.116 hospitales de EE.UU. en relación a la tasa de errores de medicación y el porcentaje de los mismos que causaron daño a los pacientes. Una vez analizados los datos, concluyeron que la tasa de errores de medicación en el ámbito hospitalario es de 5,15 errores/100 ingresos. Los errores que alcanzan a los pacientes y producen un daño prevenible son 0,25 EAMs/100 ingresos (51).

- En una revisión publicada en el año 2003, se observó que la incidencia media publicada de EAMs prevenibles en los hospitales de EE.UU. es de 1,8 /100 ingresos (1,3-7,8%)(52).

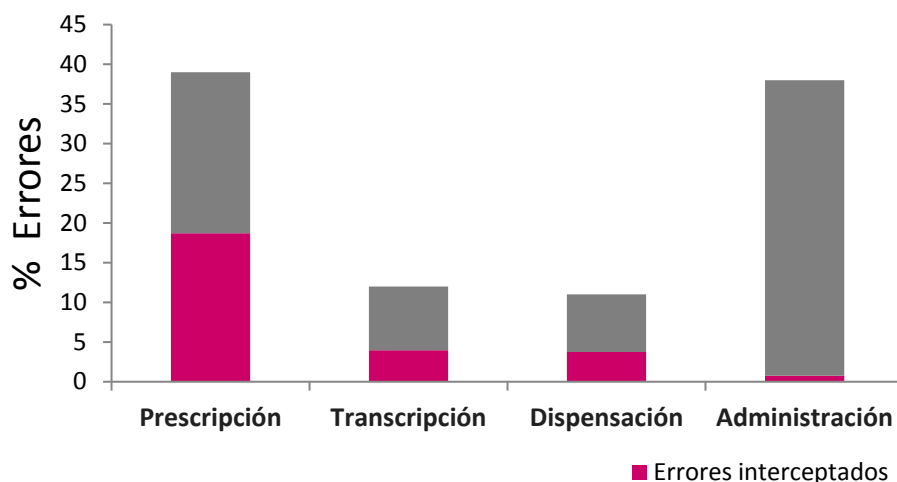
A pesar de los pocos datos contrastados sobre la frecuencia de EAMs en países europeos, los estudios llevados a cabo revelan que la tasa es similar a la observada en EE.UU. y otros países.

Con frecuencia, las tasas de EM no han sido consideradas de importancia ya que la mayoría de los errores de medicación son de poca gravedad y parecen tener consecuencias leves en los pacientes. Sin embargo, los errores que se producen con fármacos de alto riesgo muestran que un fallo en el proceso de utilización del medicamento tiene como consecuencia un aumento de la estancia hospitalaria, así como de la morbilidad y mortalidad, con el consiguiente incremento de los costes sanitarios asociados.

La tasa de errores de medicación debe considerarse como un indicador de calidad para cada una de las fases que integran el circuito de utilización del medicamento. Existen diversos estudios publicados que ponen de manifiesto la prevalencia de errores de medicación en cada una de las fases del circuito. Destaca el estudio realizado por Leape et al, en el que observaron que el 39% de los errores tienen lugar en la fase de prescripción, el 12% en la transcripción de la orden médica, el 11% en la dispensación de la medicación y el 38% en la fase de administración (53). Kaushal et al reportaron menos de 30 EAMs prevenibles, pero con un patrón similar, las fases de prescripción y administración fueron las que se asociaron con mayor frecuencia a la aparición de EAMs prevenibles (54). Recientemente, Winterstein et al reportaron un patrón similar: 72,5% de los errores tuvieron lugar en la fase de prescripción, seguido del 14,6% en la fase de administración, el 6,6% en la fase de dispensación y el 6,3% en la fase de transcripción (55).

El **Gráfico 1** describe la tasa de errores encontrada en cada una de las fases del circuito de utilización del medicamento.

Gráfico 1. Distribución de los errores de medicación en cada fase del circuito de utilización del medicamento (44, 53).



A continuación, haremos un análisis de los errores que se producen en las fases de: prescripción, dispensación y administración, por ser las que se encuentran más documentadas en la literatura científica.

1.2.3.1 Errores de prescripción

Como ya hemos visto, los errores de medicación se producen mayoritariamente en la fase de prescripción (53, 55).

Existe una gran variabilidad en las tasas de errores de prescripción (EP) publicadas debido a los diferentes sistemas de prescripción utilizados en los hospitales. Los estudios sugieren que los EP se producen en un 0,3 – 9,1% de las prescripciones realizadas a pacientes ingresados, causando daño (EAM) a un 1% de los mismos (56, 57). Según el estudio llevado a cabo en el Reino Unido por Lewis et al (58), los EP afectan al 7% de las órdenes de tratamiento, se producen 52 errores por cada 100 ingresos y 24 errores por cada 1000 pacientes al día.

Los errores de dosificación constituyen el tipo de error detectado con mayor frecuencia en la fase de prescripción (58). En muchas ocasiones, estos errores de dosificación suponen la administración de dosis varias órdenes de magnitud superiores a las correctas (59), hecho que supone un riesgo elevado de ocasionar eventos adversos en el paciente. Otros ejemplos típicos de errores en la fase de prescripción médica son prescripciones incompletas, omisiones de tratamiento, ilegibilidad, errores en el intervalo de dosificación, forma farmacéutica incorrecta, interacciones y errores de transcripción, entre otros (58).

Los antimicrobianos, con una prevalencia media de error del 32%, son el grupo de fármacos que se encuentran implicados con mayor frecuencia en los EP. También se asocian con una frecuencia elevada: fármacos implicados en el tratamiento cardiovascular (prevalencia media= 17%), sistema nervioso central (prevalencia media = 8%), fármacos del aparato digestivo (prevalencia media = 8%) y soluciones electrolíticas/fluidoterapia (prevalencia media= 9%) (58).

Dentro de las causas generales que pueden motivar un EP con mayor frecuencia cabe destacar la falta de conocimiento de la farmacoterapia por parte del médico prescriptor, falta de información relativa al paciente (parámetros analíticos), un ambiente de trabajo no óptimo, la escasez de medios de comunicación adecuados o el deficiente funcionamiento de los mismos, así como la complejidad del tratamiento farmacoterapéutico del paciente (53, 55, 60).

En general, la formación del personal facultativo y de enfermería debe ser el adecuado para minimizar en la medida de lo posible la incidencia de este tipo de errores de medicación. Asimismo, fomentar la comunicación de incidentes entre los distintos profesionales sanitarios, crear un ambiente de trabajo óptimo, estandarizar la práctica sanitaria y considerar la implantación de tecnologías relacionadas con el uso seguro de los medicamentos, son medidas que pueden contribuir a reducir el número de errores de medicación que tienen lugar en esta fase (61).

1.2.3.2 Errores de dispensación

La dispensación es una de las fases más sensibles dentro del circuito de utilización del medicamento.

Un estudio realizado en 2006 publicó una tasa de errores del 3,6% en la fase de dispensación, es decir, se produjo 1 error por cada 36 dispensaciones realizadas (62). Sin embargo, otro estudio realizado en 2007 (63) reveló que el 81,8% de las órdenes de tratamiento se procesan con, al menos, un error de dispensación. En España, Pasto Cardona et al (64) comunicaron que, del total de errores detectados en su estudio multicéntrico, el 48% eran atribuibles a errores de dispensación. Estos porcentajes difieren mucho del 6,6% u 11% documentado por otros autores (53, 55). No obstante, como ya comentamos con anterioridad, la comparación entre los distintos estudios publicados es difícil debido a la gran variabilidad metodológica existente entre ellos (65).

Algunos autores han publicado que el tipo de error de dispensación más habitual es el de la omisión de dosis, seguido de la dispensación incorrecta del fármaco o de su concentración (63, 65, 66).

Algunas de las causas asociadas a la aparición de errores de dispensación son la ausencia de farmacéutico que supervise esta fase y trabajar bajo condiciones ambientales poco adecuadas que favorecen las distracciones e interrupciones del flujo de trabajo (63). Pese a que la mayor parte de los errores de dispensación son interceptados antes de que alcancen al paciente, se han comunicado casos de errores de dispensación que no se detectaron y ocasionaron efectos adversos al paciente que recibió la medicación (64). Si los fármacos implicados en estos errores son de alto riesgo (63), las consecuencias para el paciente pueden ser muy graves.

Por este motivo, la implantación de medidas destinadas a aumentar la seguridad en la fase de dispensación de medicamentos tales como aumentar la supervisión farmacéutica y de enfermería, evitar distracciones, trabajar en condiciones óptimas de iluminación y la instalación de armarios automatizados de dispensación, tanto en los servicios centrales de farmacia, como en las propias unidades de hospitalización (66), pueden ser estrategias que consigan resultados positivos en cuanto a la reducción de errores de dispensación de medicamentos.

1.2.3.3 Errores de administración

Los errores de medicación que tienen lugar en la fase de administración son los más difíciles de detectar, con un escaso porcentaje de intercepción del 2% (67).

La fase de administración de medicamentos debe garantizar el cumplimiento de la conocida regla de los “*five rights*” que implica que paciente, medicamento, dosis, vía de administración y hora de administración son correctos, tal y como dicta la JCAHO. Ésta establece estándares de calidad a seguir por parte de las organizaciones sanitarias, entre los que se encuentra la correcta identificación del paciente a la hora de administrar la medicación (68-70) y que en la actualidad no todas las instituciones sanitarias cumplen (66).

La observación directa es el mejor método para detectar errores en la fase de administración de medicamentos (64, 71, 72). Sin embargo, requiere un exhaustivo entrenamiento por parte del personal y, de nuevo, tanto las diferencias metodológicas presentes en los distintos estudios publicados como las distintas maneras de cuantificarlos dificultan la comparación de resultados y justifican las discrepancias halladas entre ellos.

Así, algunos estudios comunican la detección de 16,9 errores por 100 pacientes/día y 0,98 errores por paciente, de los cuales, un 9% son errores de administración (64), frente al 15%, 38% o 44% publicado por otros autores (53, 55, 67, 73).

Estudios llevados a cabo en Europa revelan que la tasa de errores de administración relativa a la administración de fármacos por vía intravenosa es considerablemente mayor que la relacionada con fármacos de administración oral (74-78). En uno de los estudios (75), se produjeron errores en el 49,3% de las dosis preparadas en la unidad de enfermería y administradas por vía intravenosa. Este particular riesgo se debe principalmente a la falta de uso de preparaciones “*ready to use*” (formas farmacéuticas “listas para su uso”).

Algunos de los tipos de errores de administración más comúnmente reportados en la literatura son los originados por la incorrecta identificación del paciente (66), hora de administración incorrecta (66, 79, 80), técnica de administración inadecuada (79, 80) y omisión de dosis (79).

Se han identificado causas directamente relacionadas con la incidencia de errores de administración, como la inexperiencia por parte del personal de enfermería, la sobrecarga de trabajo durante la jornada laboral, las características de los pacientes que se tratan y la complejidad del manejo farmacoterapéutico de los mismos, la falta de protocolos estandarizados que disminuyan la variabilidad en la preparación de la medicación a administrar, así como la presencia de un sistema de dispensación de medicamentos por stock en planta que obliga al personal de enfermería a buscar la medicación a administrar entre todos los fármacos, formas y presentaciones farmacéuticas disponibles en el botiquín, con el consiguiente riesgo de error que lleva implícito (73).

Fármacos del grupo de los antibióticos han demostrado estar muy relacionados con errores de administración (79), probablemente porque no suelen formar parte del tratamiento crónico del paciente y el personal de enfermería tarda más tiempo en familiarizarse con los mismos.

La disminución de la incidencia de errores de medicación en la fase de administración se puede lograr a través de la promoción de medidas educacionales, como la instauración de protocolos normalizados de administración de medicamentos en las unidades de pacientes críticos, donde los errores de medicación pueden tener consecuencias más graves en los pacientes, o mediante la centralización de las preparaciones de las dosis de los fármacos a administrar en los servicios de farmacia (80). Otra de las medidas de prevención que ha demostrado su eficacia es la implantación de tecnologías, como son la administración por código de barras, el registro electrónico de la administración o el uso de bombas de infusión inteligentes.

1.2.4 Impacto económico de los eventos adversos asociados al uso de los medicamentos

Como ya hemos comentado previamente, en caso de que un EM alcance al paciente, éste puede derivar en un EAM. Además del importante impacto humano y social que suponen los EAM, ocasionan un mayor gasto sanitario como consecuencia de ingresos hospitalarios adicionales, mayor duración de la estancia hospitalaria y la necesidad de pruebas y tratamientos adicionales.

Varios estudios realizados en EE.UU. han evaluado los EAMs producidos en pacientes hospitalizados y su impacto en términos económicos. Cuatro de los cinco estudios que analizan de forma específica la media del incremento del coste hospitalario en EE.UU. derivado de los EAMs estimaron 1.939 – 2.595\$/caso (81-84). Sin embargo, un estudio realizado posteriormente reportó un coste de 783\$/caso (85).

Ya en 1994, Evans et al (84) publicaron un estudio en el que evaluaron el impacto que produce un EAM en el ámbito hospitalario. El análisis mostró que un EAM producía un aumento de 1,94 días de estancia hospitalaria y un incremento de 1.939 dólares americanos en el coste de la hospitalización.

Classen et al (81) publicaron en 1997 un estudio en el que se demostraba que un efecto adverso en un hospital terciario de 520 camas causaba un aumento de la estancia media de 1,91 días y un coste adicional de 2.262 dólares americanos.

Unos años más tarde, Senst et al (83) obtuvieron resultados parecidos en su estudio, en el que se concluía que un efecto adverso provocaba un coste extra al hospital de 2.162 dólares americanos. No obstante, el estudio de Bates et al publicado en 1997 es el que consigue una estimación más rigurosa de lo que cuesta un efecto adverso a un hospital y sus resultados serán la base metodológica de estudios posteriores que utilizarán este resultado para sacar conclusiones sobre el impacto de la implantación de diversas medidas en la reducción de errores de medicación (82). En este estudio se estimó un coste por efecto adverso de 2.595 dólares americanos y en caso de ser un efecto adverso prevenible, el coste adicional sería de 4.685 dólares americanos.

En el año 2003, Rodríguez-Monguió publicó una revisión en la que se concluía que, los pacientes que sufren un EAM durante el ingreso hospitalario presentan una duración media de estancia

hospitalaria de entre 1,2-3,8 días mayor que los paciente que no presentan EAMs, lo que supone un coste adicional de 2.284-5.640 dólares americanos por paciente (86).

Extrapolando todos estos resultados a la totalidad de los hospitales de EE.UU., el incremento del gasto hospitalario derivado de los EAMs asciende a 1,56-4 billones de dólares/año (81, 84).

A nivel nacional, cabe destacar la revisión publicada por el MSSSI en el año 2008 (31). En esta revisión se seleccionaron los estudios caso-control mejor diseñados y publicados hasta la fecha, lo que permitió estimar de manera aproximada el coste de un evento adverso en nuestro país. Así, se estimó entre 3.315 y 5.584 euros el coste por EAM producido, a pesar de que se analizaron exclusivamente los llamados costes directos. Ningún estudio de este tipo tiene en consideración los costes indirectos, los costes denominados “intangibles” o los costes en términos de oportunidad.

En el estudio de Pinilla et al, realizado en un hospital español, se demostró que un EM supone un coste adicional de 1.641 euros por paciente (mediana 1.134 euros) y hasta 4.128 euros (mediana 3.742 euros) si se ajusta a la gravedad del error cometido. Este mismo estudio constata que un EM aumenta la estancia hospitalaria en 6,9 días (mediana 4,0 días) y hasta 10,3 días (mediana 9,1 días) si se ajusta a la gravedad del error (87).

No podemos olvidarnos de que en la presente situación económica la prevención de los EAM que cada año afectan en torno al 4% de los pacientes ingresados en los hospitales españoles repercutiría en un ahorro para el Sistema Nacional de Salud de algo más de 91 millones de euros anuales.

1.3 ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN

Los EAM que se producen como consecuencia de los errores de medicación, como hemos visto en apartados anteriores, presentan un elevado impacto en términos tanto de seguridad como en términos económicos. Con todo esto se entiende, por tanto, que la disminución de la incidencia de EAM esté siendo tratada como una prioridad por las autoridades sanitarias a nivel mundial, quienes reclaman reiteradamente mejorar la calidad de la prestación de servicios sanitarios y la seguridad de los pacientes.

Por ello, diversas organizaciones internacionales y nacionales, como la OMS (38), *Agency for Healthcare Research and Quality* (88), JCAHO (89), *National Quality Forum* (90), *ISMP* (91), *NCC*

MERP (92), *American Society of Hospital Pharmacists* (93), basándose tanto en la evidencia científica como en la práctica clínica, han desarrollado estrategias, planes, acciones y medidas legislativas que permitan controlar los eventos adversos evitables en la práctica clínica para garantizar la seguridad de los pacientes. En su mayoría, incluyen intervenciones específicas dirigidas al uso seguro de los medicamentos.

El MSSSI de España, en consonancia con las recomendaciones internacionales, decidió en el año 2005 desarrollar una Estrategia de Seguridad del Paciente para el Sistema Nacional de Salud en colaboración con las Comunidades Autónomas, respetando y complementando las acciones que éstas desarrollan en el ejercicio de su competencia en la provisión de servicios sanitarios. En el año 2015, siguiendo con la misma línea, ha vuelto a publicar una nueva estrategia para los años 2015-2020 (19).

1.3.1 Recomendaciones específicas

Entre las recomendaciones emitidas por la mayoría de organizaciones se encuentra la incorporación de tecnologías de la información al circuito de utilización del medicamento (Tabla 6). Así, ha tenido lugar una explosión de avances tecnológicos con el objetivo no sólo de disminuir los EM, sino también de incrementar la efectividad y reducir los costes asociados a la asistencia sanitaria.

Tabla 6. Recomendaciones tecnológicas para la prevención de errores de medicación en el ámbito hospitalario.

Práctica recomendada	Organización
Intervenciones Tecnológicas	
Implantación de la prescripción electrónica asistida	IOM, NCCMERP, MCPME, ASHP, IHI, NQF, PMS, AHRQ
Implantación de la administración por código de barras	NCCMERP, MCPME, ASHP, PMS, AHRQ
Asegurar la disponibilidad de un sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas	IOM, MCPME, ASHP
Implantación de armarios automatizados de dispensación	AHRQ
Uso de bombas de infusión inteligentes	NCCMERP, JCAHO

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality
 ASHP: American Society of Hospital Pharmacists
 IHI: Institute for Healthcare Improvement
 IOM: Institute of Medicine
 JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations

MCPME: Massachusetts Coalition for the Prevention of Medical Errors
 NCCMERP: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention
 NQF: National Quality Forum
 PMS: Pathways for Medication Safety.

Otras intervenciones específicas en las que coinciden varios grupos incluyen: participación de farmacéuticos clínicos en los pases de visita médicos, implantación y uso de dosis unitarias, protocolización de la prescripción y eliminación de ciertas abreviaturas, uso de protocolos específicos para fármacos de alto riesgo y eliminación de las órdenes médicas verbales. Otras recomendaciones generales que comparten la mayoría de las organizaciones son: adoptar sistemas orientados al abordaje de los errores de medicación, crear una cultura de seguridad y mejorar la identificación de los errores de medicación así como su notificación.

En cuanto a los estudios publicados sobre la implantación de este tipo de intervenciones para la reducción de errores de medicación, la mayoría presentan una evidencia limitada que permita demostrar su eficacia. Quizás, la evidencia parece mayor en las recomendaciones relativas a: implantación de la prescripción electrónica asistida, incorporación de farmacéuticos en áreas de pacientes críticos y protocolización de fármacos de alto riesgo (94, 95) .

1.4 EL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO Y LA PREVENCIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN

1.4.1 La Farmacia Hospitalaria: su actividad

El Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) es un servicio central del Hospital, integrado funcional y jerárquicamente en el mismo. Por la naturaleza mixta de su cometido profesional, centro gestor del gasto y unidad asistencial, se relaciona estrechamente con los servicios clínicos del hospital, con los Órganos de Gobierno del mismo y con los pacientes.

Su cadena de valor tiene dos partes diferenciadas pero coordinadas: la “asistencia técnica” para el uso del medicamento y la “cadena logística” desde su adquisición hasta su administración/dispensación al paciente.

Asistencia técnica:

- ✓ Asistencia en la evaluación, selección y protocolización del uso de los medicamentos y productos sanitarios en el hospital.
- ✓ Asistencia en la prescripción de los tratamientos farmacológicos a los facultativos del hospital y apoyo al personal de enfermería en la preparación y administración de los medicamentos.
- ✓ Información de medicamentos y productos sanitarios a los pacientes.

Logística del medicamento:

- ✓ Servicio de compras de medicamentos y materias para la preparación de otros, con su gestión de almacenes y proveedores correspondientes.
- ✓ Preparación de medicamentos y el acondicionamiento de otros en función de la tipología de los mismos y de las características de la prescripción.
- ✓ Dispensación de los medicamentos a las unidades asistenciales y directamente a los pacientes externos, según las condiciones de dosis establecidas en la prescripción y de acuerdo a la normativa vigente establecida.

Siguiendo las recomendaciones emitidas por las organizaciones sanitarias, se ha llevado a cabo la incorporación de la tecnología a los SFH. El farmacéutico de hospital deberá ser consciente de la importancia del conocimiento técnico aplicado a los sistemas de información y al circuito de utilización de los medicamentos, a fin de mejorar el cuidado del paciente, asegurando que estas tecnologías conducen a una utilización más efectiva y segura de los medicamentos.

Nuevas funciones asociadas al uso de la tecnología (96)

✓ Selección y evaluación de tecnología: La evaluación de tecnologías es el proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria en la mejora de la salud individual y colectiva. En este sentido el farmacéutico deberá participar en:

1. Identificar, coordinar y participar en el desarrollo de los proyectos para la implantación e implementación de tecnologías en el proceso del uso del medicamento en el SFH, en el hospital y/o área sanitaria.
2. Planificar y establecer las necesidades en tecnologías, considerando la infraestructura, recursos humanos y materiales y su cronograma de implantación.
3. Evaluar las tecnologías de la salud y su aplicabilidad en el circuito de utilización del medicamento; teniendo en cuenta aspectos relacionados con la seguridad y su impacto económico y social.
4. Ser el interlocutor con proveedores, usuarios intermedios y finales, así como con el Servicio de Informática u otros relacionados con el desarrollo de tecnologías.

✓ Implantación de la utilización de tecnologías: La implantación de la tecnología requiere que el farmacéutico lleve a cabo las siguientes actividades:

1. Participar en Comités de desarrollo de estándares, protocolos y procedimientos en el uso de tecnologías aplicadas al medicamento, en relación a terminología, criterios de uso, seguridad y otros aspectos relacionados.
2. Colaborar en la definición de las nuevas competencias de los profesionales sanitarios en el uso de la tecnología.
3. Colaborar en la elaboración de los procedimientos normalizados de trabajo de los procesos implicados. Establecer en dichos procedimientos los indicadores para asegurar la calidad y eficiencia del proceso.
4. Participar activamente en el desarrollo, priorización y determinación de los sistemas de soporte a la decisión clínica. Colaborar activamente en el desarrollo y mantenimiento de las bases de datos de apoyo: medicamentos, protocolos, vías clínicas, y otras.
5. Colaborar con otros profesionales en asegurar que los sistemas de soporte son interoperables y la transmisión de la información clínica se realiza con seguridad y confidencialidad.
6. Agregar, analizar e interpretar datos de los sistemas de información clínica para mejorar el resultado en el paciente.
7. Identificar los problemas (del sistema o aplicación), sugerir soluciones y participar en su resolución.
8. Colaborar en el establecimiento del procedimiento de mantenimiento y plan de contingencia.

✓ Evaluación de resultados de la utilización de la tecnología: Se hace imprescindible valorar la eficiencia y seguridad de las tecnologías incorporadas al circuito de utilización de los medicamentos, y por ello el farmacéutico deberá:

1. Valorar los puntos vulnerables del sistema o aplicación en el uso de los medicamentos que puedan conducir a un EM, e implementar estrategias preventivas.
2. Realizar el seguimiento de indicadores de calidad y eficiencia en el uso de la tecnología.
3. Implementación de medidas de mejora continua.

✓ Docencia y formación: En relación a la aplicación de las tecnologías y el uso seguro de los medicamentos, el farmacéutico hospitalario deberá:

1. Participar activamente en la formación continuada del personal del SFH y de profesionales de otros servicios del hospital.

2. Colaborar y participar activamente en el plan de formación pregrado y postgrado de otros profesionales sanitarios.

✓ **Investigación:** Promover y participar, en colaboración con otros profesionales de la salud, en proyectos de investigación e innovación sobre tecnología.

1.4.2 La incorporación de tecnologías en el circuito de utilización del medicamento

La incorporación de tecnologías en cada una de las fases del circuito de utilización del medicamento pretende el acercamiento al llamado sistema “ideal”: un sistema que integre todas las fases del proceso, que esté conectado a la historia clínica electrónica del paciente, orientado a obtener los mejores resultados en salud, enfocado a la seguridad, que facilite la comunicación y el intercambio de información en tiempo real y bidireccional entre los ámbitos asistenciales y que contribuya a garantizar la supervivencia económica del sistema.

La **Figura 4** muestra el circuito de utilización de los medicamentos y las tecnologías desarrolladas para cada una de las fases:



eMAR: Registro electrónico de la administración de medicamentos

A continuación, describiremos detalladamente las tecnologías desarrolladas para la prevención de errores en cada una de las fases que han demostrado mayor criticidad en este circuito: prescripción/validación y administración.

1.4.2.1 Incorporación de tecnología en la fase de prescripción/validación

1.4.2.1.1 Prescripción electrónica asistida

Los errores de prescripción han mostrado ser la causa principal de EAMs prevenibles (97). La prescripción electrónica asistida (PEA) elimina las órdenes escritas y por lo tanto los errores relacionados con la transcripción de la medicación. La PEA mejora la calidad y la eficiencia de la farmacoterapia mediante la mejora de la integridad y legibilidad de las órdenes médicas. Ofrece apoyo a la prescripción y proporciona un medio para la estandarización de la práctica clínica (95).

La PEA es la tecnología utilizada en el circuito de utilización del medicamento que ha mostrado mayor impacto en la reducción de errores de medicación, y como consecuencia, en la reducción de EAMs.

El estudio publicado por Bates en 1998 ha sido considerado un trabajo de referencia en la evaluación del impacto de la implantación de la PEA. Este estudio, realizado en el *Brigham and Women's Hospital (Boston)*, mostró una reducción del 55% en la tasa de errores de medicación de gravedad alta (10,7 vs 4,86 por 1000 pacientes/día) en todas las etapas del circuito de utilización de los medicamentos (98). Los EAMs prevenibles se redujeron en un 17%. El estudio incluyó plantas médicas, quirúrgicas y críticas. Los resultados de este estudio se confirmaron y ampliaron en un análisis seriado posterior que evaluó la medicación prescrita a pacientes hospitalizados adultos, observándose una reducción del 83% en la tasa de EP de gravedad alta (99). La PEA se utilizó para optimizar el proceso de prescripción a través de la incorporación de guías de utilización, dosis y frecuencias de administración estándar, así como alternativas terapéuticas.

Posteriormente, otros dos estudios realizados en este mismo hospital evaluaron el impacto de la implantación de la PEA sobre un tipo concreto de errores de medicación. Teich et al observaron una mejora significativa sobre 5 prácticas de prescripción adecuada concretas (frecuencia de administración adecuada de ondansetrón o profilaxis de trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular en pacientes encamados) (100). Chertow et al concluyeron que la PEA mejoraba el uso adecuado de los medicamentos en pacientes con insuficiencia renal (101). Concretamente, observó una reducción del 13% ($p<0,001$) en la prescripción de dosis incorrectas y del 24% ($p<0,001$) en la prescripción de frecuencias de administración incorrectas de fármacos nefrotóxicos.

Bobb et al realizaron un estudio epidemiológico de EP en el que encontraron una tasa de 62,4 errores/1000 prescripciones. De estos errores, el 31% se consideraron clínicamente significativos y se determinó que el 64% de los mismos hubiese sido prevenible con la PEA. Además, el 43% de los errores que previamente se habían clasificado como causantes de un daño potencial hubiesen sido detectados con la PEA (102).

Mientras que los estudios iniciales han reportado beneficios con la PEA, otros posteriores han encontrado un incremento en la tasa de errores tras su implantación. En 2005, un estudio identificó los factores de riesgo relacionados con la PEA que pueden favorecer que se produzcan EP (103). Los errores fueron clasificados como errores de información (ej. aceptación de la dosis/frecuencia estándar ofrecida por el programa) o problemas de flujo de información prescriptor-interfaz (ej. selección incorrecta del paciente o la medicación). Estos estudios ponen de manifiesto la importancia de la formación previa, durante y después de la implantación de la PEA, así como una evaluación y mejora continua para garantizar la calidad del programa.

1.4.2.2 Incorporación de tecnología en la administración

1.4.2.2.1 Registro electrónico de la administración

El registro electrónico de administración (eMAR) fue diseñado para la correcta organización de los horarios de administración, de modo que permita a las enfermeras administrar la medicación en el horario adecuado.

Mekhjjan et al compararon el proceso de administración de la medicación utilizando la PEA con y sin eMAR (104). La combinación de la PEA con el eMAR presentó un impacto significativo en todas las fases del circuito de utilización del medicamento, pero en particular se asoció a una disminución en la tasa de errores de transcripción (11,3% a 0%) y un incremento en el conocimiento de los horarios de administración correctos.

Posteriormente, Poon et al llevaron a cabo un estudio cuasiexperimental en el que analizaron la tasa de errores de transcripción y administración antes y después de la implantación de la administración por código de barras y el eMAR. Observaron una reducción del 41% en la tasa de errores de administración no relacionados con los horarios, y del 51% en la tasa de EAMs potenciales. En cuanto a los errores de administración relacionados con los horarios observaron una reducción en la tasa de errores del 27%; sin embargo, la reducción de los EAMs potenciales fue no significativa. En cuanto a los errores de transcripción se eliminaron completamente (105).

1.4.2.2.2 Administración por código de barras

Los sistemas de administración por código de barras suponen que la enfermera que administra la medicación escanee a pie de cama la pulsera identificativa del paciente y la dosis unitaria que está administrando al paciente. El sistema alerta a la enfermera de cualquier error tanto en la identificación del paciente como en la identificación del fármaco, la dosis o la vía de administración.

La incorporación de esta tecnología a la fase de administración reduce los errores de medicación ya que garantiza el cumplimiento de los “five rights” (paciente, fármaco, dosis, vía y hora correcta). Según la bibliografía, la administración por código de barras reduce los errores de administración en un 54-87% (106). En un hospital universitario de Londres, la implantación de un sistema de utilización de medicamentos cerrado que incluía PEA y administración por código de barras demostró reducciones significativas de los EP y administración (107).

1.4.2.2.3 Bombas de infusión inteligentes

El aumento de la seguridad en la fase de administración de medicamentos, especialmente en relación a los fármacos de alto riesgo que se administran por vía intravenosa, es un asunto de máxima importancia y con el que el personal de enfermería de los centros sanitarios se encuentra sumamente concienciado. La medicación intravenosa se encuentra asociada con el 54% de los efectos adversos potenciales relacionados con la medicación y el 60% de los mismos pueden llegar a comprometer la vida del paciente (108, 109).

La administración de la medicación intravenosa ha evolucionado mucho a lo largo del tiempo, desde los sistemas tradicionales de control del flujo de infusión por gravedad, hasta la aparición de las bombas de infusión. La tecnología de bombas de infusión inteligentes es una de las herramientas que pueden contribuir significativamente a reducir los errores de medicación relacionados con la administración intravenosa de fármacos de alto riesgo o estrecho margen terapéutico en unidades de pacientes críticos. Se trata de unos dispositivos electromecánicos que, mediante la generación de una presión positiva en su interior, permiten el transporte del fármaco a flujo constante desde su recipiente contenedor hasta el acceso vascular del paciente.

Las bombas de infusión presentan un diseño muy flexible. Permiten la programación de ritmos de infusión muy variables, desde una gota en una hora hasta varios litros en una hora y, del mismo modo, el rango de volúmenes que se pueden infundir es también muy amplio, desde 0,1 mL hasta 9.999 mL. Esta característica concede a las bombas de infusión una flexibilidad máxima,

lo que hace posible su utilización en todo tipo de pacientes, desde adultos hasta pediátricos (110).

Según los resultados del artículo publicado por Wilson et al (111), se trata de una tecnología que requiere poco tiempo para su implantación y poca inversión económica; sin embargo, el nivel de conocimiento clínico para realizar un uso correcto de la misma, así como la complejidad del proceso de implantación es de moderado a alto, según el estudio llevado a cabo por Hassan et al (112). Por tanto, la responsabilidad de garantizar una implantación exitosa recae en toda la organización sanitaria susceptible de incorporar esta tecnología y no en un único individuo, de modo que el resultado final sea un proceso efectivo que haya tenido en cuenta las necesidades de todos los profesionales sanitarios al cuidado del paciente.

1.4.2.3 Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas

Todas estas tecnologías pueden dotarse de inteligencia gracias a la incorporación de los Sistemas de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas (SSDC). Éstos fueron definidos por Musen et al como “cualquier programa informático diseñado para ayudar a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones clínicas” (113).

Los tres elementos claves para el éxito de los SSDCs son:

- ✓ Integrar diferentes sistemas de información clínica
- ✓ Incorporar conocimiento necesario para la toma de decisiones
- ✓ Presentar capacidades para relacionar los datos y generar alertas

El término SSDC engloba una amplia gama de herramientas tales como software de gestión de información, sistema pasivo de alertas/avisos o sistemas automatizados de detección de EAMs (113, 114).

La toma de decisiones clínicas en el momento de la prescripción es un proceso complejo que depende de la capacidad del ser humano en centrar toda su atención en memorizar, recordar y analizar gran cantidad de datos. Los profesionales sanitarios deben recopilar todos los datos de los pacientes de diferentes sistemas de información clínica, que no se encuentran integrados en la actualidad, para posteriormente evaluar al paciente de forma global y tomar las decisiones más oportunas que mejoren sus resultados en salud. Los SSDCs hacen que la información sea más accesible, esté más organizada, e incluso son capaces de identificar vínculos en ella.

Por otro lado, los clínicos frecuentemente conocen la información (contraindicaciones de los fármacos, interacciones medicamentosas, ajustes posológicos...); sin embargo, no siempre la tienen en cuenta en el momento de la prescripción. Los SSDCs se consideran útiles ya que permiten incorporar conocimiento para presentar esta información al clínico en el momento de la toma de decisión y garantizar así una adecuada prescripción de la medicación (115).

Los SSDCs deben trabajar en:

1. Garantizar que la prescripción sea legible y completa, incluyendo toda la información necesaria: dosis, vía y forma farmacéutica.
2. Verificar que el paciente no presenta alergias a los fármacos prescritos y que no presenta interacciones farmacológicas.
3. Facilitar ajustes posológicos en base a características clínicas del paciente, como el peso o la función renal o hepática.
4. Verificar que los parámetros analíticos son normales, tales como el recuento plaquetario o el INR en pacientes que están recibiendo anticoagulantes.
5. Permitir la monitorización analítica a tiempo real, que permita detectar cambios analíticos críticos en los pacientes.
6. Generar alertas fármaco-analítica, tales como avisar al médico de un nivel bajo de potasio cuando se va a prescribir digoxina.
7. Emitir recomendaciones individualizadas en función de las características clínicas de cada paciente.
8. Informar al prescriptor sobre las últimas alertas publicadas en relación al medicamento (alertas de seguridad, retiradas del mercado, desabastecimientos...).

Se pueden distinguir dos categorías de SSDC (116):

- ✓ SSDC Básico: Estos sistemas incorporan al programa de PEA: alergias, dosis máximas, guía farmacoterapéutica del hospital, duplicidades terapéuticas e interacciones farmacológicas.
- ✓ SSDC Avanzado: Este tipo de sistemas incorporan a la PEA: guía de dosificación en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes ancianos, guía para la solicitud de pruebas analíticas específicas relacionadas con el tratamiento (Ej. INR en pacientes tratados con acenocumarol), contraindicaciones fármaco-enfermedad y fármaco-embarazo.

El desarrollo de SSDC avanzados requiere la integración de varios sistemas de información clínica del hospital para poder generar alertas que combinen varios de estos parámetros (Ej. prescripción médica y parámetro analítico, prescripción médica y diagnóstico...).

Se han publicado numerosos estudios que demuestran que la incorporación de este tipo de sistemas a la PEA aumenta la seguridad de los pacientes y reduce el gasto sanitario (117-119). Los estudios concretamente han demostrado que estos sistemas: aumentan la detección de EAMs (120, 121), mejoran la aceptación por parte de los médicos a las recomendaciones realizadas por los farmacéuticos (122), mejoran el tiempo de respuesta ante parámetros analíticos alterados (84, 117, 123) y mejoran la eficiencia de los procesos gracias a la reducción del tiempo de análisis de las prescripciones médicas (124, 125).

En 1991, Classen et al (126) publicaron los resultados obtenidos tras la implantación de un sistema diseñado para identificar señales alertantes que pudiesen sugerir la presencia de un EAM. Entre las señales se incluía: suspensión de un medicamento sin causa aparente, prescripción de un antídoto y parámetros analíticos alterados. El sistema permitió la detección de 731 EAMs en 36.653 ingresos, de los cuales el 95% se consideraron de gravedad alta (moderada/severa). En base a las reglas de este estudio, Jha et al desarrollaron un sistema de monitorización similar que identificó 275 EAMs de 2.620 alertas generadas. A pesar de que se detectaron menos EAMs que con la técnica de revisión manual de historias, el sistema se consideró eficiente ya que se requirió menos tiempo y por lo tanto el gasto empleado en la detección de EAMs fue menor (124).

Bowman y Carlstedt desarrollaron un sistema automatizado de detección de EAMs en pacientes ingresados (125). En comparación con el método “gold estándar” de revisión manual de historias clínicas para la detección de EAMs, el sistema presentaba una sensibilidad del 66% y una especificidad del 61%, con un valor predictivo positivo de 0,34.

Un hospital universitario implantó un SSDC que generaba alertas que eran revisadas por los farmacéuticos, los cuales se ponían en contacto con los médicos para recomendarles los cambios de tratamiento oportunos. Este estudio identificó una tasa de EAMs potenciales evitados de 64/1000 ingresos (127).

Estos y otros estudios demuestran el valor que añaden los SSDCs al proceso de validación, ya que nos permiten garantizar la seguridad y eficiencia de la farmacoterapia. Sin embargo, todavía existe un daño potencial asociado a este tipo de sistemas. Por un lado, podrían generarse alertas erróneas (falsos positivos), aunque éstas difícilmente llegarían a producir un daño directo en los

pacientes. Por otro lado, existe el fenómeno llamado “fatiga de alertas”. La generación de un elevado número de alertas que no presenten impacto clínico en los pacientes podrían resultar en una interrupción molesta de la práctica clínica, lo que conduciría a los profesionales a ignorar todas las alertas, incluyendo aquellas con impacto significativo en los pacientes.

Existe, por tanto, la necesidad de desarrollar y validar SSDCs que se incorporen a la validación, y que sean capaces de superar todas estas limitaciones y demostrar su impacto clínico real en nuestro ámbito.

2 HIPÓTESIS y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro trabajo es que la incorporación de un Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas al proceso de validación farmacéutica permitirá incrementar la prevención y detección precoz de eventos adversos a medicamentos y así incrementar la seguridad de la farmacoterapia y la rentabilidad de este proceso.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo general

Diseñar, desarrollar, validar e implantar un Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas que permita aumentar la seguridad de la farmacoterapia, y evaluar el impacto de su incorporación al proceso de validación en términos de seguridad y eficiencia.

2.2.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar los errores de prescripción detectados por los farmacéuticos en el proceso de validación mediante un “Modelo de Validación Tradicional” y mediante un “Nuevo Modelo de Validación”, que incorpora el Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas desarrollado:

- ✓ Identificar las áreas de conocimiento en las que se detecta un mayor número de errores
- ✓ Analizar los fármacos implicados
- ✓ Analizar el tipo de errores detectados

5. Evaluar el impacto clínico de la implantación del sistema:

- ✓ Aumento de la tasa de detección de errores de prescripción por parte de los farmacéuticos a través del proceso de validación
- ✓ Aumento del porcentaje de errores interceptados de gravedad alta y de aquellos con mayor probabilidad de producir un daño a los pacientes

6. Evaluar el impacto económico de la implantación del sistema:

- ✓ Aumento del coste evitado asociado a los errores de prescripción detectados
- ✓ Mejora de la rentabilidad del proceso de validación

- ✓ Retorno de la inversión de la tecnología

7. Obtener un paquete de reglas clínicas con elevado valor predictivo positivo para la prevención de eventos adversos relacionados con el uso del medicamento clínicamente relevantes.

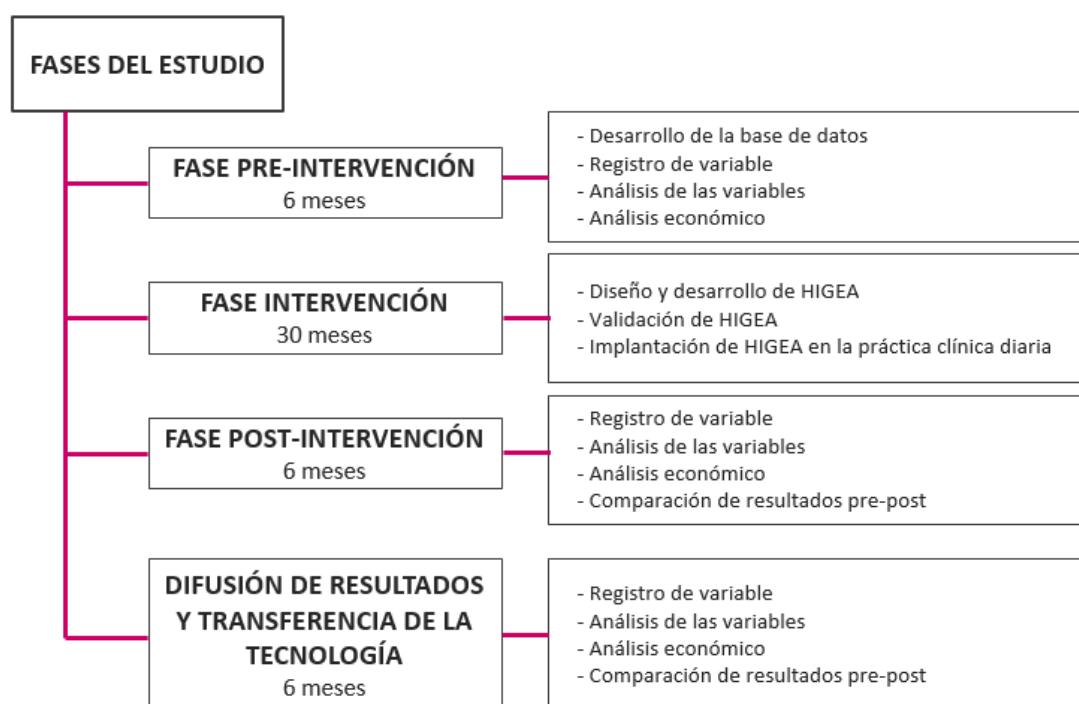
3 MATERIAL y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de intervención cuasiexperimental con evaluación pre-post. Se comparó un periodo pre-intervención en el que los farmacéuticos llevaban a cabo una validación tradicional frente a un periodo post-intervención en el que la validación farmacéutica se llevó a cabo con la ayuda del SSDC desarrollado.

En la **Figura 5** se muestra el esquema general del estudio.

Figura 5. Esquema general del estudio.



3.2 ÁMBITO Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO

3.2.1 Ámbito del estudio

Este proyecto se llevó a cabo en el SFH del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid.

El HGUGM es uno de los grandes hospitales del Sistema Sanitario Público de la Comunidad de Madrid, que atiende a una población de 350.000 habitantes. Dispone de más de 1.200 camas (de las cuales 145 son pediátricas), 34 quirófanos para actividad programada y 5 para actividad urgente. El hospital cuenta con un circuito del medicamento automatizado en la prescripción y

dispensación. El hospital se completa con los Centros de Especialidades de Hermanos Sangro y Moratalaz, así como los Centros de Salud Mental de Retiro y Moratalaz.

El HGUGM es hospital de referencia en Atención Especializada del antiguo Área 1, en Obstetricia y Ginecología de urgencias y en pacientes de Alto riesgo del antiguo Área 2. Dentro del programa de Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud, el HGUGM tiene acreditaciones en: trasplante cardiaco infantil, asistencia integral del neonato con cardiopatía congénita y del niño con cardiopatía congénita compleja, asistencia integral del adulto con cardiopatía congénita, cirugía reparadora compleja de válvula mitral, cardiopatías familiares, enfermedades raras que cursan con trastorno del movimiento, sarcomas de tejidos blandos y tumores renales con afectación vascular.

En la **Tabla 7** se describen los indicadores más significativos de la actividad asistencial del hospital en el primer semestre de los años 2013 y 2016, periodos en los que se desarrollaron los estudios pre y post-intervención respectivamente.

Tabla 7. Indicadores de actividad asistencial del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el primer semestre de los años 2013 y 2016.

Indicador	Primer semestre año 2013 (1/Enero – 30/Junio/2013)	Primer semestre año 2016 (1/Enero – 30/Junio/2016)
Nº Ingresos	29.774	25.449
Nº Estancias	189.973	190.799
Estancia media (días)	6,4	7,5
Nº intervenciones quirúrgicas	14.478	16.774
Nº consultas médicas	293.086	495.827

El SFH forma parte de los servicios centrales del hospital y está integrado jerárquicamente en la Dirección Médica del Hospital. Por la naturaleza mixta de su cometido profesional, centro gestor del gasto y unidad asistencial, debe relacionarse con los Servicios Clínicos del hospital, con los Órganos de Gobierno del mismo y con los pacientes.

El SFH del HGUGM se caracteriza por ser un servicio altamente especializado, de reconocido prestigio nacional e internacional por su capacidad innovadora y con intensa vocación docente e investigadora.

La Misión del SFH del HGUGM es: “Contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida de la población del área sanitaria, mediante una prestación farmacéutica efectiva, segura y eficiente, en un marco de asistencia integral y continua”.

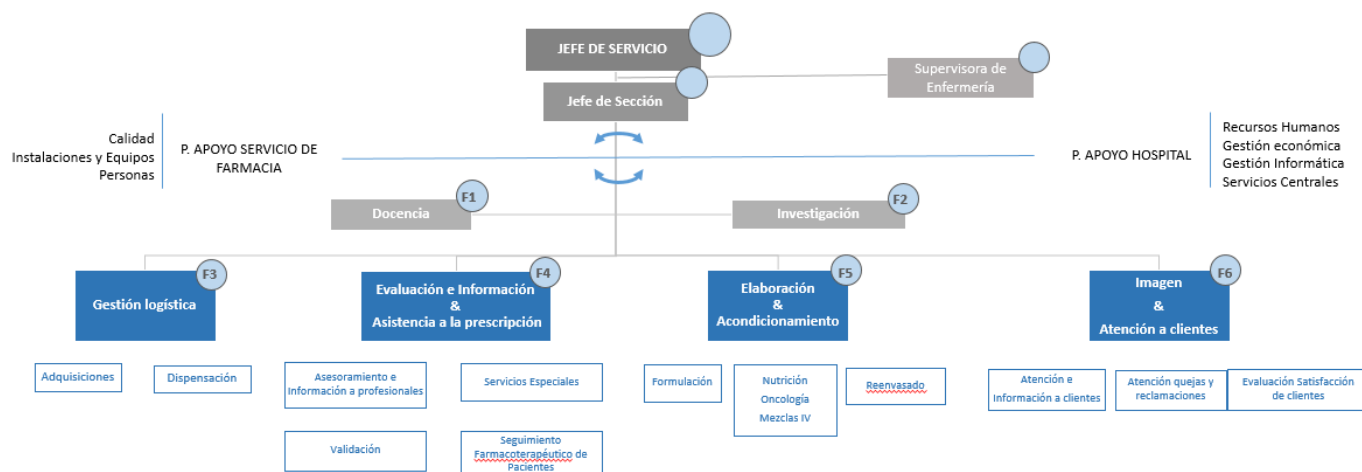
Su Visión es “Ser un Servicio de prestigio en el hospital, líder en la Comunidad Autónoma y en España y un referente en el ámbito internacional”.

Y para conseguirlo debe basar su actividad diaria y sus relaciones profesionales en sus Valores:

- ✓ Enfocados al Paciente: es nuestra razón de ser.
- ✓ Calidad en la Gestión: siempre tratando de encontrar maneras de hacer las cosas mejor.
- ✓ Orientación al Resultado: centrados en nuestros objetivos.
- ✓ Trabajo en Equipo/Red: las personas y sus relaciones son nuestro activo más importante.
- ✓ Pasión por Aprender y Enseñar: nos encanta lo que hacemos, saltamos los obstáculos que se nos presentan.
- ✓ Apuesta por el Cambio y la Innovación: somos imaginativos y creemos que quedan muchas cosas por inventar.

El organigrama del SFH del HGUGM se presenta en la **Figura 6**:

Figura 6. Organigrama del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.



F1-F6: Farmacéuticos
IV: Intravenosas
P: Procesos

El SFH es responsable de la gestión de adquisiciones de medicamentos en el hospital, gestión de consumos y seguimiento presupuestario, así como de la elaboración y dispensación de medicamentos a pacientes hospitalizados, ambulantes y externos. A su vez, el SFH desarrolla actividades de gestión clínica de la farmacoterapia, que incluye programas de atención farmacéutica y mejora de la eficiencia, estudios farmacocinéticos y farmacogenéticos, y actividades de farmacovigilancia, gestión de riesgos y uso seguro de medicamentos.

La estructura estratégica del SFH del HGUGM se describe en la **Tabla 8**:

Tabla 8. Estructura estratégica del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y factores clave del éxito.

Objetivos fundamentales	Estrategias para lograrlos
1. Farmacoterapia efectiva, segura y eficiente El SFH debe desarrollar e impulsar una farmacoterapia segura y eficiente en el paciente, de forma integrada y corresponsable con los demás profesionales sanitarios.	Potenciar la Comisión de Farmacia y Terapéutica.
	Optimizar la eficiencia farmacoterapéutica en patologías /medicamentos de alto impacto económico.
	Optimizar la eficiencia farmacoterapéutica en patologías /medicamentos de alto riesgo.
	Implantar sistemas de información “inteligentes”.
	Dispensar los medicamentos “listos para su uso”.
	Consolidar la farmacogenética y farmacocinética.
	Liderar e Impulsar el papel del SFH como referente de Seguridad y Vigilancia de Productos Sanitarios.
2. Satisfacción de los clientes El SFH debe tener un comportamiento proactivo con sus clientes e identificar las oportunidades de mejora y priorización.	Orientación al cliente hospital:
	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la comunicación relación y colaboración.
	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora del conocimiento de sus necesidades y expectativas.
	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de nuestros servicios en función de sus necesidades y expectativas y mejorar los sistemas de información para conocer mejor las expectativas.
3. Elevado Nivel Científico Técnico El SFH debe participar en innovar, generar ideas y convertirlas en	Reorganización del sistema asistencial al paciente no ingresado: Reestructuración de la prestación farmacéutica en los servicios de urgencias, hospitales de día (oncología, onco-hematología, infecciosas, digestivo, reumatología, dermatología e inmunología) y pacientes externos.
	Potenciar iPharma como motor de desarrollo de la I+D+i: desarrollar una investigación muy aplicada, consolidar la estructura y sistematización de la investigación e innovación del SFH en el Instituto para

Objetivos fundamentales	Estrategias para lograrlos
<p>conocimiento de valor para los pacientes, la organización y la sociedad.</p> <p>Un elevado Nivel Científico-Técnico permitirá al hospital anticiparse a los cambios más probables en el ecosistema que habita la farmacia hospitalaria.</p>	<p>la Investigación Biomédica del HGUGM incrementar la producción científica y la transferencia de conocimientos a la práctica asistencial, consolidar la dotación de recursos humanos y potenciar las políticas que permitan una sostenibilidad de esta actividad en el SFH.</p>
	<p>Potenciar la Plataforma de Farmacogenética.</p>
	<p>Potenciar el área de Ensayos Clínicos: colaborar no sólo en las funciones delimitadas por la legislación básica del Estado y la Comunidad Autónoma, sino también buscar el valor añadido en la colaboración activa con los CEICs, promotores, monitores, investigadores y con los investigadores del Instituto para la Investigación Biomédica del hospital.</p>
	<p>Potenciar las alianzas formales con servicios clínicos del hospital, alianzas multi-hospital, alianzas con la industria farmacéutica, tecnológica y universidades</p>
	<p>Participación en Grupos de Trabajo de la Sociedad Científica.</p>
	<p>Potenciar la creación de Redes de Investigación donde el SFH del HGUGM sea el NODO que permita generar conocimiento especializado de alto nivel, y ser referente para la sociedad contemporánea, reforzar el vínculo entre la investigación básica y la aplicada, así como sincronizar las actividades de investigación y desarrollo que se llevan a cabo en nuestro área de conocimiento relevante para la sociedad contemporánea.</p>
<p>4. Referencia en el sector:</p> <p>Desarrollar un plan de marketing proactivo que permita influir al SFH en todo su entorno, lo que nos permitirá ejercer liderazgo técnico en aquellas personas que toman decisiones en políticas de medicamento.</p>	<p>Desarrollar y consolidar un Plan de Imagen: definir qué queremos transmitir y a quién nos queremos dirigir.</p>
	<p>Identificar y priorizar los canales de comunicación que vamos a utilizar y los mensajes, y asignar un responsable a cada canal.</p>
	<p>Analizar los nuevos canales de comunicación, definir el valor que aportan al SFH y planificar sus contenidos (Intranet del SFH, Mini-web Externa). Priorizar, monitorizar y fomentar la presencia del SFH en redes sociales (cuenta Twitter @farma_gregorio).</p>
<p>5. Mejorar la Calidad del Proceso Asistencial</p>	<p>Establecer un Plan de Comunicación Anual y unos indicadores de seguimiento.</p>
	<p>Definir parámetros de resultados en salud directamente relacionados con los resultados de la farmacoterapia (Ej: carga viral en VIH, DAS en artritis reumatoide, respuesta viral sostenida en VHC, BASDAI</p>

Objetivos fundamentales	Estrategias para lograrlos
El fin último será “Contribuir a la Mejora de la Calidad del Proceso Asistencial y contribuir a los mejores Resultados en Salud de los pacientes”.	en espondilitis anquilosante, exacerbaciones asmáticas...).
	Analizar e identificar de los indicadores publicados en el Observatorio de Resultados en los que la farmacoterapia juega un papel protagonista.

I+D+i: Investigación+Desarrollo+Innovación
 CEIC: Comité de Ética en Investigación Clínica
 VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
 SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria

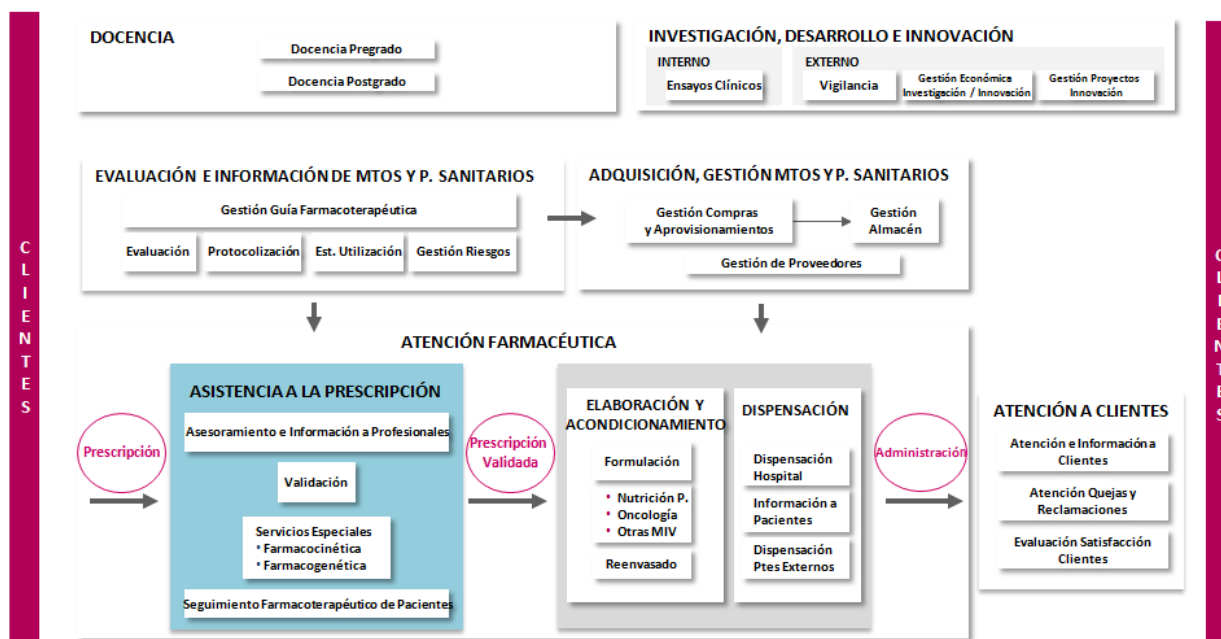
DAS: Disease Activity Score
 VHC: Virus de la Hepatitis C
 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
 HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

El SFH del HGUGM tiene establecido un sistema de gestión de calidad de acuerdo a la norma UNE-ISO 9001:2008, la norma UNE-ISO 14001:2004 y al Modelo de Excelencia Europea EFQM (Sello 400+). De acuerdo a las directrices de estas normas, el SFH ha planificado e implementado un proceso de seguimiento, medición, análisis de resultados y mejora continua para cada uno de estos objetivos y factores clave de éxito. Cuenta con un Cuadro de Mando de indicadores, que permiten su medición y evaluación de forma sistemática.

3.2.1.1 El Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en la asistencia a la prescripción

Tras un análisis de sus actividades, el SFH ha definido sus procesos, que son el conjunto de actividades que se realiza para transformar elementos de entrada en resultados, pero además define como están relacionadas. Como resultado el SFH del HGUGM ha desarrollado su mapa de procesos en función de sus estrategias y objetivos. Este mapa de procesos está constituido por todos los macroprocesos y procesos relevantes del SFH y sus interrelaciones. La **Figura 7** muestra este mapa de procesos, señalándose en azul aquel que ha sido susceptible de evaluación y diseño en este proyecto: “Asistencia a la prescripción”.

Figura 7. Mapa de procesos del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.



Mtos: Medicamentos

P.Sanitarios: Productos Sanitarios

Est. Utilización: Estudios de Utilización

Nutrición P: Nutrición Parenteral

Otras MIV: Otras Mezclas Intravenosas

Una de las actividades más relevantes de la “Asistencia a la prescripción” es la Validación farmacéutica. Para llevar a cabo esta actividad, desde el año 2003, el HGUGM ha incorporado la herramienta de PEA (Farhos®, Visual Limes, España) en las diferentes unidades de hospitalización, hospitales de día y consultas externas. Esta tecnología dispone desde el año 2005 de un SSDC básico que incluye la selección del tratamiento de acuerdo a los protocolos aprobados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, y un sistema de alertas en caso de alergias, dosis máximas, interacciones y duplicidades terapéuticas.

A través de este programa, los médicos prescriben los tratamientos, que posteriormente son validados por los farmacéuticos. En su validación tienen en cuenta el diagnóstico principal, en algunos casos los diagnósticos secundarios, las alergias del paciente, y aquellas condiciones especiales que pueden requerir una monitorización cuidadosa de sus dosificaciones, como puede ser en el caso de los niños, la edad y el peso.

3.2.1.2 Situación del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en relación a la seguridad en el uso de los medicamentos

El índice ISMP es un indicador que permite evaluar a través de un cuestionario la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos, identificar cuáles son sus puntos de riesgo y las

oportunidades de mejora, y es también muy útil para valorar cuál es la situación basal de un hospital con respecto a la seguridad y objetivar los progresos que se realicen en esta área(128).

El resultado de este índice en el año 2013 y 2016 (72,59% y 78,91% sobre la puntuación máxima, respectivamente) refleja el elevado grado de implantación de prácticas relacionadas con el uso seguro de los medicamentos en el HGUGM.

Este resultado se debe a aspectos como la extensión de la protocolización del uso del medicamento, la mejora de la automatización y control en la preparación de medicamentos, la mejora del sistema de prescripción – validación electrónica y su despliegue, el desarrollo de la dispensación automatizada ligada a validación farmacéutica y las mejoras de los sistemas de información y su integración.

En aspectos relacionados de forma específica con el proceso de prescripción/validación, cabe destacar:

I. Implantación del programa de PEA para todos los pacientes que son atendidos en el HGUGM (ingresados, ambulantes y externos).

II. El programa de PEA permite el acceso a la información completa e integrada del tratamiento del paciente.

III. La herramienta de PEA genera alertas básicas de seguridad en caso de alergia, interacción o duplicidad con un tratamiento previamente prescrito en el mismo u otro ámbito dentro del hospital.

IV. Las prescripciones médicas no pueden ser registradas en el programa de PEA hasta que las alergias del paciente se han registrado y codificado adecuadamente (las alergias del paciente son un campo obligatorio).

V. El programa de PEA está interconectado directamente con el sistema del laboratorio con el fin de alertar automáticamente a los profesionales sobre la necesidad de realizar posibles cambios o ajustes en el tratamiento farmacológico.

VI. Excepto en situaciones de urgencia vital, antes de administrar un medicamento a un paciente, éste debe estar prescrito en el programa de PEA y validado electrónicamente por un farmacéutico, considerando la situación clínica del paciente, para comprobar contraindicaciones, interacciones y adecuación de las dosis.

3.2.2 Población a estudio

Se seleccionaron los pacientes mayores de 18 años que presentaban tratamiento farmacológico activo en el programa de PEA, tanto si estaban ingresados en alguna planta de hospitalización, como si estaban recibiendo algún tratamiento de forma ambulante.

3.2.2.1 Criterios de inclusión

a) Grupo pre-intervención: Pacientes con tratamiento farmacológico activo en el programa de PEA entre el 1 de enero de 2013 y el 30 de junio de 2013. La validación farmacéutica de su tratamiento se realizó según el Modelo de Validación Tradicional, sin SSDC.

b) Grupo post-intervención: Pacientes con tratamiento farmacológico activo en el programa de PEA entre el 1 de enero de 2016 y el 30 de junio de 2016. Por lo tanto, la validación farmacéutica de su tratamiento se realizó según el Nuevo Modelo de Validación, que incorpora el SSDC desarrollado e implantado previamente en la fase de intervención.

3.2.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes incluidos en ensayos clínicos.
- Pacientes pediátricos.

3.2.3 Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se ha calculado para poder detectar un aumento en la tasa de error detectada por línea validada de la fase POST respecto a la fase PRE. En la fase PRE hubo una tasa de errores detectada del 0,04%. Asumiendo un riesgo alfa del 5% y un riesgo beta del 10%, para detectar un incremento en la detección de errores y poder alcanzar una tasa de detección de 0,05% se necesitarían validar en torno a 950.000 líneas en cada fase. Esto supone en términos relativos que se podrán detectar aproximadamente incrementos del 25% o más en el número de errores. Los cálculos se han realizado con el programa GRANMO Versión 7.12 Abril 2012.

3.3 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y SU MEDIDA

3.3.1 Fases pre y post-intervención

En cada uno de estos periodos se recogieron las siguientes variables:

- Fecha de la detección del error de prescripción
- Número de Historia Clínica del paciente

- Farmacéutico responsable de la detección del error (notificador)
- Área de conocimiento en la que detectamos el error
- Fármaco implicado en el error
- Tipo de error de prescripción
- Gravedad potencial del error
- Probabilidad del error de causar un daño al paciente

Área de conocimiento: Se trata de una variable categórica. Se asignó a cada error el área de conocimiento al que pertenecían, es decir, la Unidad Clínica en la que se produjo el error:

✓ Cardiología	✓ Hematología	✓ Otras
✓ Cirugía general	✓ Infecciosas	✓ Pediatría
✓ Cirugía Plástica	✓ Ginecología y	✓ Psiquiatría
✓ Cirugía Torácica	Obstetricia	✓ Reumatología
✓ Cirugía Vascular	✓ Medicina interna	✓ Traumatología
✓ Críticos	✓ Nefrología	✓ Urgencias
✓ Dermatología	✓ Neumología	✓ Urología
✓ Digestivo	✓ Neurología	
✓ Geriatria	✓ Oncología	

Para el análisis posterior se agruparon en Unidades:

- Médicas: Cardiología, Dermatología, Digestivo, Geriatria, Hematología, Infecciosas, Ginecología y Obstetricia, Medicina Interna, Nefrología, Neumología, Neurología, Oncología, Psiquiatría, Reumatología, Urgencias, Urología y Otras
- Quirúrgicas: Cirugía General, Cirugía Plástica, Cirugía Torácica, Cirugía Vascular y Traumatología
- Críticas: Críticos

Como ya se ha comentado anteriormente, Pediatría fue excluida del análisis.

Fármaco implicado: Se registró el nombre comercial y el principio activo. Con la información del medicamento implicado, se generaron dos variables categóricas: medicamentos de alto riesgo

según el ISMP y aquellos que no los son; y la clasificación por grupo terapéutico ATC (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química).

Se denominan “medicamentos de alto riesgo” aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes (129). Ello no implica que los errores con estos medicamentos sean más frecuentes, sino que en caso de que ocurran, las consecuencias para los pacientes suelen ser más graves. El ISMP y otras organizaciones dedicadas a la seguridad del paciente insisten en la necesidad de establecer procedimientos explícitos para reducir el riesgo de errores cuando se manejan estos medicamentos. Así, es recomendable: a) establecer y difundir una relación con los medicamentos de alto riesgo disponibles en la institución; b) estandarizar su prescripción, almacenamiento, preparación y administración; c) establecer dosis máximas y alertas automatizadas; d) limitar el número de presentaciones y de concentraciones disponibles, particularmente para heparina, morfina e insulina; e) implantar prácticas de doble chequeo en la preparación y administración de estos medicamentos; etc (128, 129). Por ejemplo, una medida importante es evitar el almacenamiento de soluciones concentradas de electrolitos en las unidades de enfermería, especialmente del cloruro potásico (130). La **Tabla 9** recoge la relación de medicamentos de alto riesgo en hospitales actualizada recientemente por el ISMP (131).

Tabla 9. Relación de los medicamentos que se consideran del alto riesgo en hospitales publicada por el Instituto Seguro del Medicamento(131).

Grupos terapéuticos	
<ul style="list-style-type: none"> - Agentes de contraste IV - Agentes inotrópicos IV (ej. digoxina, milrinona) - Agonistas adrenérgicos IV (ej. ADRENalina, DOPamina, noradrenalina) - Anestésicos generales inhalados e IV (ej. ketamina, propofol) - Antagonistas adrenérgicos IV (ej. esmolol, labetalol) - Antiagregantes plaquetarios IV (ej. abciximab, eptifibátida, tirofiban) - Antiarrítmicos IV (ej. amiodarona, lidocaína) - Anticoagulantes orales (ej. acenocumao, dabigatran) - Antidiabéticos orales (ej. glibenclamida) - Bloqueantes neuromusculares (ej. rocuronio, suxametonio, vecuronio) - Citostáticos, parenterales y orales. - Heparina y otros anticoagulantes parenterales (ej. antitrombina III, heparina sódica, enoxaparina, fondaparinux, lepirudina) 	<ul style="list-style-type: none"> - Insulina IV y subcutánea - Medicamentos para sedación moderada IV (ej. midazolam, dexmetomidina) - Medicamentos orales para sedación moderada en niños (ej. hidrato de cloral, midazolam) - Medicamentos que tienen presentación convencional y en liposomas (ej. anfotericina B) - Medicamentos para administración por vía epidural o intratecal - Nutrición parenteral - Opiáceos IV, transdérmicos y orales (todas las presentaciones) - Soluciones cardioplégicas - Soluciones de glucosa hipertónica ($\geq 20\%$) - Soluciones para diálisis (peritoneal y hemodiálisis) - Trombolíticos (ej. alteplasa, tectnecteplasa)
MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS	
<ul style="list-style-type: none"> - Agua estéril para inyección, inhalación e irrigación en envases de volumen ≥ 100 mL (excluyendo botellas) - Cloruro potásico IV (solución concentrada) - Cloruro sódico hipertónico ($\geq 0,9\%$) - Epoprostenol IV - Fosfato potásico IV 	<ul style="list-style-type: none"> - Metotrexato oral - Nitroprusiato sódico IV - Oxitocina IV - Prometazina IV - Sulfato de magnesio IV - Tintura de opio - Vasopresina

IV: Intravenosa

El Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos. Este sistema fue instituido por la OMS (132). El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. Está estructurado en cinco niveles:

1º. Nivel (anatómico): Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco. Existen 14 grupos en total (Tabla 10):

Tabla 10. Grupos farmacológicos según el Nivel 1 de la Clasificación ATC.

A	Sistema digestivo y Metabolismo
B	Sangre y Órganos hematopoyéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Medicamentos dermatológicos
G	Aparato genitourinario y Hormonas sexuales
H	Preparados hormonales sistémicos, excl. hormonas sexuales
J	Antiinfecciosos en general para uso sistémico
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
M	Sistema musculoesquelético
N	Sistema nervioso
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
R	Sistema respiratorio
S	Órganos de los sentidos
V	Varios

2º. Nivel: Subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras.

3º. Nivel: Subgrupo terapéutico o farmacológico, identificado por una letra del alfabeto.

4º. Nivel: Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, identificado por una letra del alfabeto.

5º. Nivel: Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, identificado por un número de dos cifras.

En nuestro estudio, llevamos a cabo la clasificación de cada uno de los principios activos implicados hasta nivel 1.

Tipo de error de prescripción: Se trata de una variable categórica. Los errores se tipificaron en función de la clasificación Ruiz-Jarabo (133), la cual es una adaptación al Sistema Nacional de Salud Español de la publicada por el *NCC MERP* (34). La **Tabla 11** muestra los tipos de errores analizados durante el estudio:

Tabla 11. Tipos de errores de prescripción.

Medicamento erróneo
Medicamento no indicado/apropiado para el diagnóstico
Alergia previa o efecto adverso similar
Medicamento inapropiado para el paciente por edad, situación clínica, etc.
Medicamento contraindicado
Interacción medicamento-medicamento
Duplicidad terapéutica
Medicamento innecesario
Omisión de dosis o de medicamento
Dosis incorrecta
Dosis mayor
Dosis menor
Frecuencia de administración errónea
Forma farmacéutica errónea
Técnica de administración incorrecta
Vía de administración errónea
Duración del tratamiento incorrecta
Duración mayor
Duración menor
Monitorización insuficiente del tratamiento
Falta de revisión clínica
Falta de controles analíticos
Otros tipos

Para la asignación de la gravedad potencial y la probabilidad de que el error le hubiese causado un daño al paciente en ausencia de nuestra intervención (PAE), se creó un grupo de tres evaluadores constituido por tres farmacéuticos del SFH del HGUGM. Cada uno de los farmacéuticos estaba especializado en diferentes áreas: médicas, quirúrgicas y críticas. Los tres evaluadores analizaron cada uno de los errores detectados y asignaron a cada uno de ellos una gravedad potencial y una PAE.

Gravedad potencial del error: Una vez identificados los errores se les asignó una gravedad potencial en función del daño que hubiesen causado a los pacientes en caso de haberse producido.

Para la asignación de la gravedad se utilizó una versión adaptada de la categorización establecida por el *NCC MERP* (34) de modo que podíamos encontrar errores de gravedad nula, menor, moderada, grave o catastrófica. Se trata de una variable categórica (Tabla 12).

Tabla 12. Descripción de la gravedad potencial de los errores.

Nula
Categoría A: Ausencia de error
Menor
Categoría B: El error no podría haber alcanzado al paciente
Categoría C: El error podría haber alcanzado al paciente, pero no le habría producido daño.
Categoría D: El error podría haber alcanzado al paciente y habría requerido una monitorización posterior para confirmar el NO daño
Moderada
Categoría E: El error podría haber causado un daño TEMPORAL al paciente, requiriendo una intervención.
Categoría F: El error podría haber causado un daño TEMPORAL al paciente, requiriendo ingreso o aumento de la estancia hospitalaria.
Seria
Categoría G: El error podría haber causado un daño PERMANENTE al paciente.
Categoría H: El error podría haber requerido una intervención necesaria para salvarle la vida al paciente.
Catastrófica
Categoría I: El error podría haberle causado la MUERTE al paciente.

Tras la asignación de la gravedad potencial a cada uno de los errores por parte de cada evaluador, se estableció una gravedad final consenso para cada uno de ellos. Para ello, se seleccionó la gravedad asignada por la mayoría en caso de que dos o más evaluadores coincidieran exactamente en la misma categoría. Se convocó a los tres evaluadores a una reunión para unificar criterios y consensuar entre todos la gravedad atribuida a los errores en los que no hubiesen coincidido ninguno de los tres. De este modo, a todos los errores se les asignó una gravedad final consenso.

Probabilidad del error de causar un daño al paciente (PAE): Se trata de una variable categórica.

El mismo grupo de farmacéuticos que llevó a cabo la clasificación de los errores en función de la gravedad, llevó a cabo la asignación de la PAE. A cada error se le asignó una probabilidad de ocasionar un efecto adverso al paciente en caso de alcanzarlo. Al igual que describieron en sus estudios respectivos Nesbit y Kopp (134, 135), a cada error se le asignó una probabilidad de 0,0; 0,01; 0,1; 0,4 o 0,6 (nula, muy baja, baja, media o alta, respectivamente), en base a la experiencia clínica del equipo. A pesar de que en algún caso la probabilidad de ocasionar un efecto adverso pudiera ser mayor de 0,6, se optó por seguir un criterio conservador, por lo que la probabilidad de 1 no fue asignada a ningún error.

Tras la asignación de la PAE a cada uno de los errores por parte de cada evaluador, se estableció una PAE final consenso para cada uno de ellos. Para ello, se seleccionó la PAE asignada por la mayoría en caso de que dos o más evaluadores coincidieran exactamente en la misma categoría. Se convocó a los tres evaluadores a una reunión para unificar criterios y consensuar entre todos la PAE atribuida a los errores en los que no hubiesen coincidido ninguno de los tres. De este modo, a todos los errores se les asignó una PAE final consenso.

3.3.2 Fase de intervención

Durante esta fase se analizaron los siguientes indicadores de efectividad de la herramienta:

- Nº de alertas generadas/día
- Nº Alertas intervenidas
- Nº Alertas intervenidas aceptadas
- Nº Alertas intervenidas rechazadas
- Nº Alertas no intervenidas
- Valor Predictivo Positivo (VPP) = $\text{Nº Cambios de tratamiento generados} / \text{Nº Alertas generadas}$

Estas variables fueron analizadas de forma global, por programa de intervención y de forma individual para cada una de las reglas clínicas incorporadas.

3.4 ETAPAS DEL ESTUDIO

El proyecto se llevó a cabo en cuatro fases:

3.4.1 Fase Pre-intervención: Análisis del Modelo de Validación Tradicional

Durante esta fase, la validación se llevó a cabo según el Modelo Tradicional, a través del cual el farmacéutico intenta detectar EP para evitar que éstos alcancen a los pacientes y les produzcan eventos adversos. Para ello, revisa el tratamiento farmacológico prescrito por el médico en el programa de PEA, comprueba la idoneidad del tratamiento, la ausencia de duplicidades terapéuticas, la omisión de un medicamento que debería incluir el perfil de prescripción de acuerdo a la situación clínica del paciente, la ausencia de contraindicaciones e interacciones clínicamente significativas, e intenta detectar errores en la dosis prescrita, bien infra o sobredosificaciones. Además, se proponen sustituciones de medicamentos no incluidos en la

guía farmacoterapéutica por sus equivalentes disponibles en la guía farmacoterapéutica del hospital, así como sustituciones de tratamientos por otros más coste-efectivos, herramientas fundamentales para garantizar el uso racional de los medicamentos.

El programa de PEA permite la comunicación entre el validador y el prescriptor. De modo que cualquier recomendación que el farmacéutico quiera realizar, en base a lo comentado anteriormente, es indicada en un campo de alertas de farmacia, que el prescriptor visualiza en tiempo real, de distinto color, y con un icono de aviso. De esta manera, el prescriptor puede de forma inmediata aceptar o rechazar la recomendación del farmacéutico. Sólo en caso de aceptar la recomendación, se considera que se ha evitado un EP y por tanto un EAM potencial. En el caso de detectar errores en la prescripción que puedan tener consecuencias graves para el paciente, se procede a contactar telefónicamente con el médico prescriptor e informarle de la incidencia, para agilizar aún más el proceso.

El análisis de este Modelo de Validación Tradicional se llevó a cabo mediante un estudio observacional prospectivo no randomizado de 6 meses de duración (1/Enero/2013 – 30/Junio/2013). En esta fase se incluyeron todos los EP detectados por los farmacéuticos en el proceso de validación utilizando el Modelo de Validación Tradicional. La validación se llevó a cabo por 12 farmacéuticos a tiempo parcial, por lo que para los análisis hemos considerado 6 farmacéuticos a tiempo completo.

En esta fase se realizaron las siguientes acciones:

1. Desarrollo de la base de datos para la recogida de variables: Se desarrolló una base de datos Microsoft Access® 2003 en la que los farmacéuticos recogieron las variables del estudio. La fuente de información utilizada fue únicamente el programa de PEA (Farhos®, Visual Limes, España). La base de datos fue diseñada de forma que se garantizaba la confidencialidad de los datos durante todo el desarrollo del estudio, de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal (136).

2. Registro de variables en la base de datos: Cada farmacéutico era responsable del registro del error detectado por el mismo. Las variables registradas eran: fecha de detección, número de historia clínica, farmacéutico responsable, área de conocimiento, tipo de EP y medicamento implicado. La gravedad potencial y la probabilidad de ocurrencia del EAM fueron variables asignadas por un equipo evaluador, como ya hemos comentado previamente.

3. Análisis de las variables: Se llevó a cabo la evaluación de la tasa de EP detectados, definida como: nº de errores detectados/100.000 líneas de prescripción validadas. Además, se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables implicadas en el estudio. También estudiamos la asociación entre: la gravedad potencial del error y el tipo de fármaco implicado (alto riesgo/no y grupo ATC), la gravedad y el tipo de error, y la PAE y el tipo de fármaco implicado (alto riesgo/no y grupo ATC).

4. Análisis económico: En el análisis económico, sólo se tuvieron en cuenta aquellos errores de gravedad igual o superior a F, por ser éstos los que producen un daño que deriva en un ingreso o prolongación de la estancia hospitalaria y por este motivo serán los que con mayor probabilidad supongan un coste extra para el Sistema Sanitario. Se llevó a cabo el análisis del coste evitado y la rentabilidad del proceso de validación.

✓ Coste evitado: Se trata del coste que habrían supuesto los errores en caso de alcanzar al paciente. El cálculo del coste evitado de cada error se basó en el producto de la PAE por el coste de un EAM. Teniendo en cuenta la revisión realizada por el MSSSI de España en 2008 en la que el coste de un EAM se establece en 5.584 euros y ajustando el valor al Índice de Precios de Consumo según el Instituto Nacional de Estadística, obtenemos que a principios de 2013 el coste por EAM es de 6.857 euros y a principios de 2016 de 6.745 euros.

✓ Rentabilidad del proceso de validación: Ya que una de las actividades propias del farmacéutico de hospital en la asistencia a la prescripción es la validación farmacéutica, realizamos el análisis de la rentabilidad de este proceso. Para el análisis de la rentabilidad se tuvo en cuenta: el número de farmacéuticos responsables de esta actividad, el coste invertido por el hospital en un farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria (56.370 euros/año) y el tiempo de estudio.

3.4.2 Fase de Intervención: Desarrollo, validación e implantación de un sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas

Constitución de un equipo multidisciplinar

Se constituyó un equipo multidisciplinar formado por: 4 farmacéuticos especialistas en distintas áreas (unidades médicas, quirúrgicas, críticas y especialista en seguridad), 4 médicos: nefrólogo, microbiólogo, hematólogo y digestivo, y 2 especialistas en sistemas de la información (uno perteneciente a la plantilla del hospital y otro de una empresa externa subcontratada)

3.4.2.1 Diseño y desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

3.4.2.1.1 Estudio de viabilidad

Se llevó a cabo un estudio de viabilidad tecnológica, previo al desarrollo de la herramienta que garantizase su posterior implantación en nuestro hospital. Nos pusimos en contacto con el Servicio de Informática del HGUGM, concretamente con el Responsable de Sistemas, para consultar si los sistemas de información sanitaria utilizados en nuestro centro cumplían los requerimientos técnicos necesarios para poder desarrollar e implantar un SSDC de las características deseadas con éxito.

3.4.2.1.2 Desarrollo informático del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

Se diseñó un software capaz de integrar la información clínica del paciente, procedente de los diferentes sistemas de información del hospital, y de generar recomendaciones de tratamiento en función de un paquete de reglas clínicas de eficiencia y seguridad previamente definidas e incorporadas al sistema.

Una empresa informática externa llevó a cabo el desarrollo informático del mismo.

3.4.2.1.3 Definición de reglas clínicas

Una regla clínica se define como la observación de una o más condiciones clínicas positivas o negativas (ej. prescripción de un fármaco y la presencia de un determinado valor en un parámetro analítico) y la recomendación estandarizada del cambio que debe realizarse en el tratamiento farmacológico para evitar que se produzca un EAM.

Se definió un conjunto de reglas clínicas para cada uno de los siguientes programas de intervención (PI):

- 1) Programa de ajuste posológico en insuficiencia renal
- 2) Programa de ajuste de la terapia en pacientes anticoagulados/antiagregados
- 3) Programa de detección de toxicidades bioquímicas/hematológicas
- 4) Programa de monitorización farmacocinética

Un farmacéutico del equipo llevó a cabo una revisión bibliográfica para identificar posibles reglas clínicas para cada uno de los PI definidos. Éstas fueron presentadas al equipo multidisciplinar con el objetivo de identificar aquellas que, en base a la práctica clínica, pudiesen resultar más efectivas a la hora de prevenir posibles EAMs. La definición del conjunto final de reglas clínicas

requirió ocho reuniones, dos para cada uno de los PI, de tres horas de duración aproximadamente, incluyendo una sesión introductoria de dos horas para explicar a todos los miembros el funcionamiento general de la herramienta desarrollada.

Las reglas clínicas definidas fueron incorporadas al SSDC, para su posterior validación.

3.4.2.2 Validación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

3.4.2.2.1 Verificación del correcto funcionamiento del sistema

Para confirmar que el sistema funcionaba correctamente se llevó a cabo un estudio de verificación durante 3 meses. Este proceso nos permitió garantizar que el sistema funcionaba correctamente, es decir, detectaba correctamente los pacientes que presentaban las condiciones clínicas descritas en las reglas clínicas y que, por tanto, no se estaban generando, falsos positivos ni falsos negativos.

3.4.2.2.2 Estudio de validación de las reglas clínicas

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo no-randomizado desde el 1 de Enero de 2015 al 30 de Junio de 2015.

Para evaluar la efectividad de las reglas se calculó el Valor Predictivo Positivo (VPP) de cada una de ellas. El VPP es la probabilidad de que una alerta pueda llegar a prevenir un EAM (ratio del nº modificaciones de tratamiento en función del nº alertas generadas).

Para ello, fueron evaluadas: el número total de alertas generadas por el sistema, los errores detectados gracias a ellas y si la intervención farmacéutica había generado o no una modificación del tratamiento. Del mismo modo, se analizó qué programa de intervención tenía mayor capacidad para prevenir EAMs, así como las unidades de hospitalización con una mayor incidencia de errores.

Para cada una de las reglas se analizó: el número de veces que se ha intervenido y el número de veces que no se ha intervenido. De las intervenciones realizadas se obtuvo: el número de veces que se aceptó la intervención, generando así un cambio en el tratamiento, y el número de veces que el médico rechazó la recomendación realizada por el farmacéutico. De este modo, se obtuvo el VPP para cada una de las reglas definidas en cada programa.

En esta etapa se pretende definir el paquete final de reglas clínicas que quedaría incorporado en la herramienta para su posterior implantación. Este paquete estará constituido por todas

aquellas reglas con un VPP $\geq 0,03$ y por todas aquellas reglas que durante este periodo no hayan generado ninguna alerta, dada la imposibilidad de su análisis.

Fueron eliminadas de HIGEA todas aquellas reglas excluidas del paquete final de reglas clínicas.

3.4.2.3 Implantación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

Una vez validada la herramienta, se impartió la formación necesaria a todos los farmacéuticos validadores del SFH para su incorporación al proceso de validación. A partir de este momento la validación farmacéutica de las prescripciones médicas en el SFH del HGUGM se llevó a cabo siguiendo el Nuevo Modelo de Validación Farmacéutica.

3.4.3 Fase Post-intervención: Análisis del Nuevo Modelo de Validación

Durante esta fase, la validación se llevó cabo según el Nuevo Modelo de Validación, que consiste en la incorporación del SSDC desarrollado al Modelo de Validación Tradicional.

El análisis de este Nuevo Modelo de Validación se llevó a cabo mediante un estudio observacional prospectivo no randomizado de 6 meses de duración (1/Enero/2016 – 30/Junio/2016). En esta fase se incluyeron todos los EP detectados por los farmacéuticos en el proceso de validación utilizando el Nuevo Modelo de Validación, que incorpora el SSDC desarrollado. La validación se llevó a cabo por 14 farmacéuticos a tiempo parcial, por lo que para los análisis hemos considerado 7 farmacéuticos a tiempo completo.

Se procedió siguiendo la misma metodología que en el estudio pre-intervención, con los siguientes cambios:

1. Desarrollo de la base de datos para la recogida de variables: No fue necesario el desarrollo de una nueva base de datos, ya que el SSDC desarrollado permitía además el registro y documentación automática de las alertas generadas, las intervenciones realizadas y la respuesta obtenida por parte del clínico a tiempo real.

2. Registro de variables en la base de datos: Cada farmacéutico era responsable del registro del error detectado por el mismo en el SSDC. A diferencia de la fase pre-intervención, el farmacéutico notificador del error deberá registrar además la gravedad potencial del mismo.

3. Análisis de las variables: Se procedió del mismo modo que en el estudio pre-intervención. Además, se llevó a cabo la comparación de los resultados obtenidos en cada una de las fases pre y post-intervención.

4. Análisis económico: Se procedió del mismo modo que en el estudio pre-intervención. Además, se llevó a cabo el cálculo del retorno de la inversión:

$$\frac{\text{Beneficio neto} *}{\text{Coste total invertido}} \times 100$$

* Beneficio neto: Diferencia entre los euros ahorrados gracias a la implantación de la tecnología y el coste invertido en la misma.

De esta manera podremos concluir cuántos euros se obtendrían de beneficio por cada euro invertido en el desarrollo y la implantación de la tecnología.

3.4.4 Difusión de resultados y transferencia de la tecnología

3.4.4.1 Publicación de los resultados

La difusión en la literatura científica es muy importante debido a la falta de comunicaciones y artículos relacionados con este tema. Por lo tanto, se llevó a cabo la difusión de los resultados en congresos y revistas nacionales e internacionales de distintos ámbitos.

Los resultados de esta fase se expondrán mediante indicadores de actividad investigadora: nº de publicaciones, nº de comunicaciones a congresos nacionales (% de comunicaciones orales), nº de comunicaciones a congresos internacionales (% de comunicaciones orales) y nº de registros de la propiedad intelectual.

3.4.4.2 Transferencia de la tecnología

Se llevó a cabo la búsqueda de convocatorias para la aceleración de ideas y mentoring, con el objetivo de obtener la ayuda necesaria para poder transferir la tecnología desarrollada al mercado y que pueda ser implantada en otros centros hospitalarios.

3.5 DURACIÓN Y CRONOGRAMA

La duración completa del presente trabajo fue de cuatro años, desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2016.

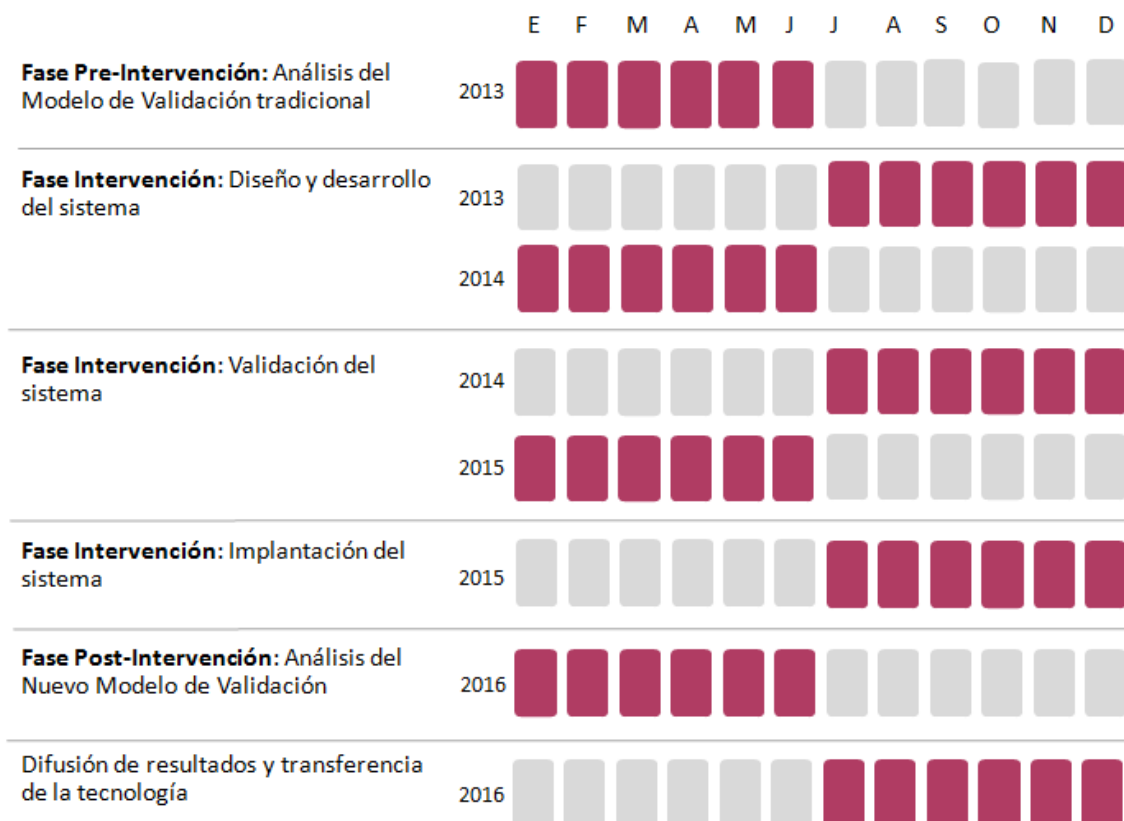
- I. El análisis del modelo de validación tradicional se desarrolló durante el periodo del 1 de enero de 2013 al 30 de junio de 2013, periodo durante el cual se analizaron los EP detectados mediante el Modelo de Validación Tradicional.

- II. El diseño y desarrollo del sistema fue una de las etapas más largas del trabajo, abarcando desde el 1 de julio de 2013 hasta el 30 de junio de 2014.
- III. Posteriormente, la validación del sistema se llevó a cabo del 1 de julio de 2014 al 30 de junio de 2015. El estudio observacional prospectivo para evaluar la efectividad de las reglas clínicas tuvo lugar en este periodo.
- IV. La implantación y consolidación del Nuevo Modelo de Validación se llevó a cabo desde el 1 de julio de 2015 al 31 de diciembre de 2015.
- V. El análisis del Nuevo Modelo de Validación se desarrolló desde el 1 de enero de 2016 al 30 de junio de 2016.
- VI. La difusión de resultados y la elaboración del plan de negocio para la transferencia de la tecnología desarrollada se llevó a cabo en los últimos 6 meses del trabajo (1 de julio de 2016 al 31 de diciembre de 2016).

Cronograma

La **Figura 8** describe el cronograma de trabajo seguido en este proyecto.

Figura 8. Cronograma del estudio.



3.6 EXPLOTACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los resultados se describieron con la media y la desviación típica en las variables con distribución normal y con la mediana y los percentiles para las variables con distribución no normal. Las variables categóricas han sido expresadas como frecuencias y porcentajes.

Para estudiar la asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba χ^2 de Pearson y la prueba exacta de Fisher.

Tanto para la gravedad como para la PAE, se realizó un análisis de la concordancia global mediante el coeficiente *Kappa* entre los distintos miembros del equipo. Se llevó a cabo el análisis sin agrupar y ponderado. Los valores de referencia para el índice *kappa* se reflejan en la [Tabla 13](#).

Tabla 13. Valores de referencia para el índice de *Kappa*.

<i>Kappa</i>	Concordancia
<0,20	Muy débil
0,21-0,40	Débil
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Buena
0,81-1,00	Muy buena

El análisis estadístico se ha llevado a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Windows. Se han considerado estadísticamente significativos aquellos resultados con una *p* inferior a 0,05.

3.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio es un proyecto de mejora asistencial basado en evidencias científicas y organizativas que hasta ahora no se habían llevado a cabo en nuestro hospital de manera sistematizada.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica del HGUGM.

4 RESULTADOS

4.1 FASE PRE-INTERVENCIÓN: ANÁLISIS DEL MODELO DE VALIDACIÓN TRADICIONAL

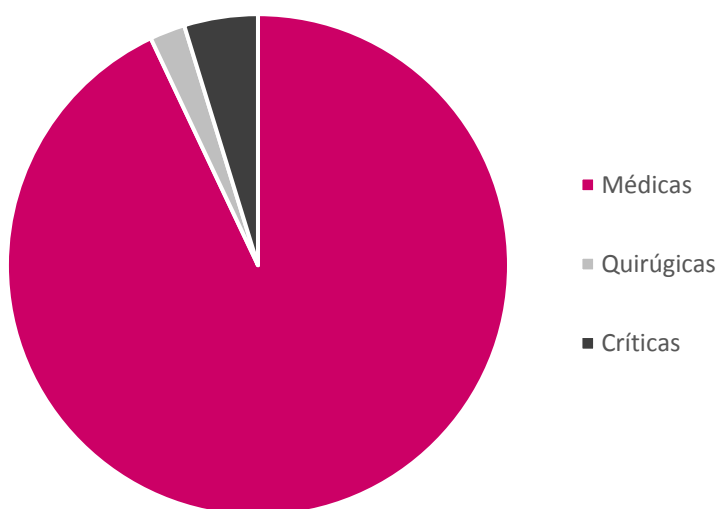
Durante el periodo de estudio, 6 farmacéuticos validaron 1.163.826 líneas de prescripción en las que detectaron 484 errores con potencial para producir un evento adverso. Esto supone una tasa de detección de errores de 41,6 errores/ 100.000 líneas validadas.

La validación se llevó a cabo por 6 farmacéuticos a tiempo completo y, teniendo en cuenta que en este periodo hubo 171 días laborables, la capacidad de detección de EP fue de 0,5 errores/farmacéutico/día.

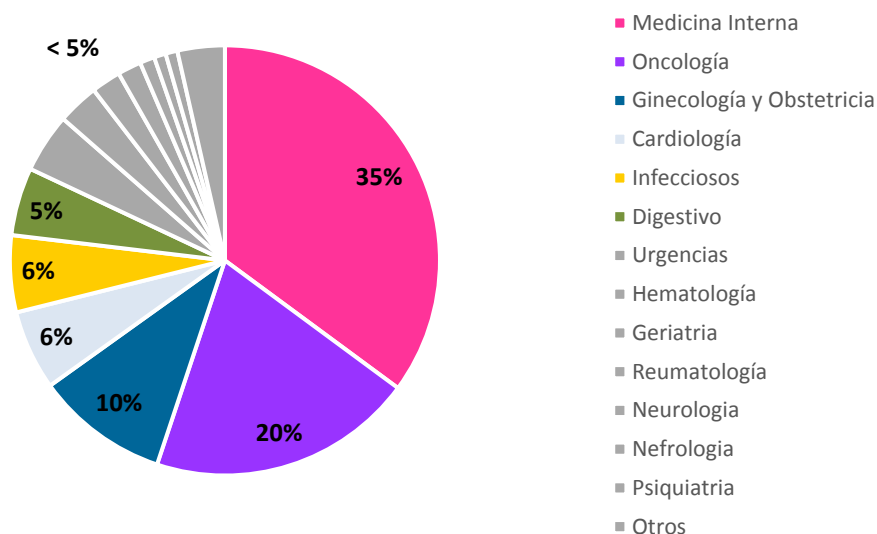
4.1.1 Áreas de conocimiento

Prácticamente la totalidad de los errores fueron detectados en **áreas médicas** (450; 93%). Aunque también se detectaron algunos errores en unidades quirúrgicas (11; 2%) y críticas (23; 5%). (Gráfico 2)

Gráfico 2. Distribución de los errores detectados por áreas de conocimiento en la fase pre-intervención.

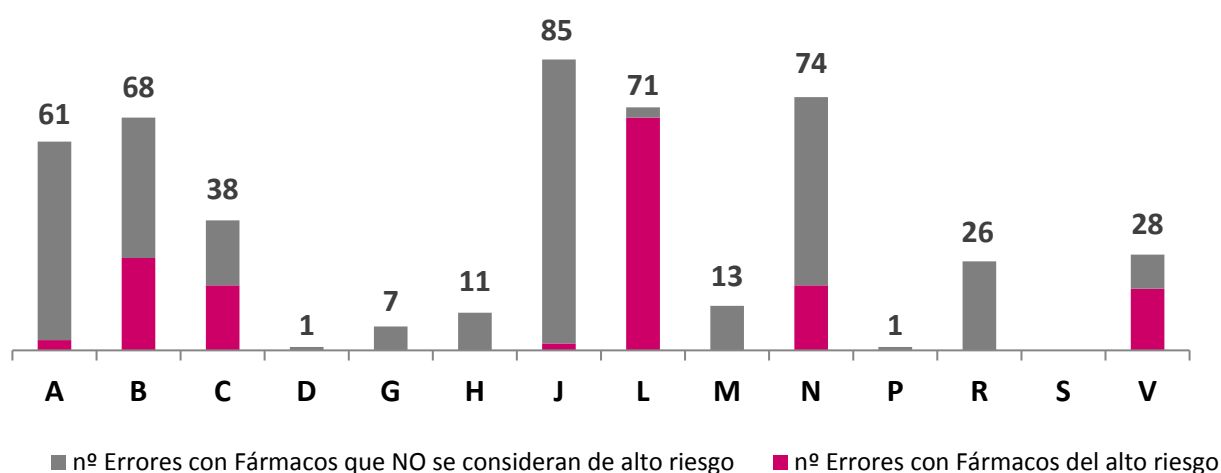


Dentro de las áreas médicas, los errores fueron detectados mayoritariamente en Medicina Interna (158; 35%), seguida de Oncología (90; 20%), Ginecología y Obstetricia (45; 10%), Cardiología (27; 6%), Infecciosos (26; 6%), Digestivo (23; 5%) y Urgencias (20; 4%) (Gráfico 3).

Gráfico 3. Distribución de los errores detectados en las áreas médicas en la fase pre-intervención.

4.1.2 Fármacos implicados

Un total de 178 fármacos diferentes se encontraban implicados en los 484 errores detectados. Éstos pertenecían mayoritariamente a las siguientes familias: **grupo J “Antiinfecciosos”** (85 errores; 18%), **grupo N “Terapia relacionada con el sistema nervioso central”** (74 errores; 15%), **grupo L “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores”** (71 errores; 15%), grupo B “Terapia relacionada con la sangre y órganos hematopoyéticos” (68 errores; 14%) y grupo A “Terapia utilizada para el tratamiento de alteraciones del sistema digestivo y metabolismo” (61 errores; 13%) (**Gráfico4**).

Gráfico 4. Distribución de los errores por tipo de fármaco implicado en la fase pre-intervención: grupo farmacológico ATC y fármacos de alto riesgo.

Como se observa en la figura anterior, en un elevado número de errores el fármaco implicado era de alto riesgo según el ISMP. Exactamente 156 errores estaban relacionados con este tipo de fármacos, lo que suponen el **32% del total de los errores**. Se trataba de los fármacos recogidos en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Fármacos de alto riesgo implicados en los errores detectados en la fase pre-intervención.

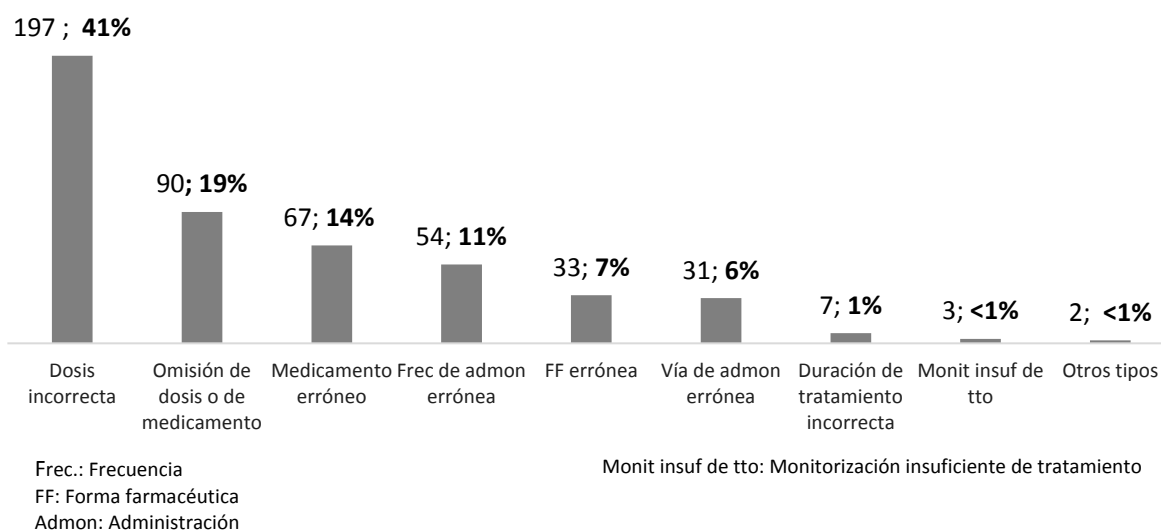
Grupo terapéutico	Fármaco	Nº Errores
A	Insulina	2
	Tiamina	1
B	Acenocumarol	5
	Dabigatrán	1
	Enoxaparina	18
	Bemiparina	2
	Cloruro sódico	1
C	Digoxina	19
J	Anfotericina B liposomal	2
L	Bevacizumab	9
	Bleomicina	1
	Capecitabina	8
	Carboplatino	5
	Cetuximab	1
	Ciclofosfamida	1
	Cisplatino	2
	Citarabina	1
	Dasatinib	1
	Doxorubicina	4
	Etopósido	1
	Fluorouracilo	16
	Gefitinib	1
	Ifosfamida	1
	Irinotecán	4
	Lenalidomida	3
	Oxaliplatino	3
	Paclitaxel	1
	Panitumumab	2
	Pazopanib	1
	Rituximab	1
	Vinorelbina	1
N	Buprenorfina	4
	Clonazepam	1
	Fentanilo	3
	Metadona	1

Grupo terapéutico	Fármaco	Nº Errores
V	Morfina	7
	Oxicodona	1
	Tramadol	2
	Nutrición parenteral	18

4.1.3 Tipos de errores

Los tipos de errores detectados se describen en la **Gráfico 5**.

Gráfico 5. Distribución de los tipos de errores detectados en la fase pre-intervención.



El error detectado con mayor frecuencia fueron las **dosis incorrectas** (197; 40,7%), siendo mayoritarias dentro de éstas las sobredosificaciones (118/197) con respecto a las infradosificaciones (79/197). En cuanto a la detección de **medicamentos erróneos** (67; 13,8%) cabe destacar que se debían a duplicidades terapéuticas (30/67), interacciones farmacológicas (18/67), medicamentos no indicados/apropiados para el diagnóstico (12/67), alergia previa (5/67) y medicamento inapropiado para el paciente por edad, situación clínica, etc. (2/67).

4.1.4 Gravedad potencial del error

4.1.4.1 Asignación de la gravedad potencial del error

El evaluador 1 consideró que el 34% de los errores presentaban una gravedad potencial menor, el 61% moderada y el 5% seria (**Gráfico 6**). El evaluador 2 consideró que el 49% de los errores presentaban una gravedad potencial menor, el 45% moderada y el 6% seria (**Gráfico7**). El

evaluador 3 consideró que el 32% de los errores presentaban una gravedad potencial menor, el 51% moderada y el 17% seria (**Gráfico 8**). Ningún evaluador consideró que hubiese errores de gravedad nula ni catastrófica.

Gráfico 6. Asignación de la gravedad por el Evaluador 1 en la fase pre-intervención.

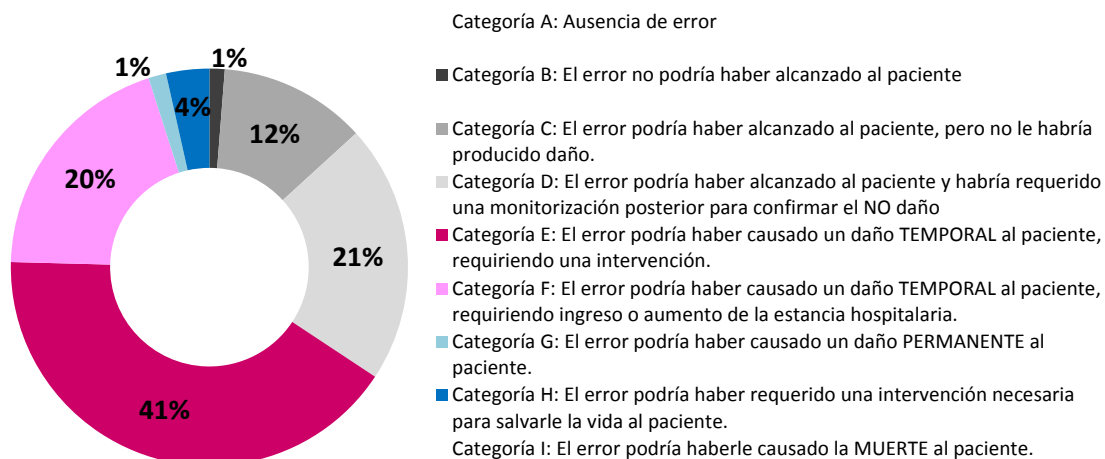


Gráfico 7. Asignación de la gravedad por el Evaluador 2 en la fase pre-intervención.

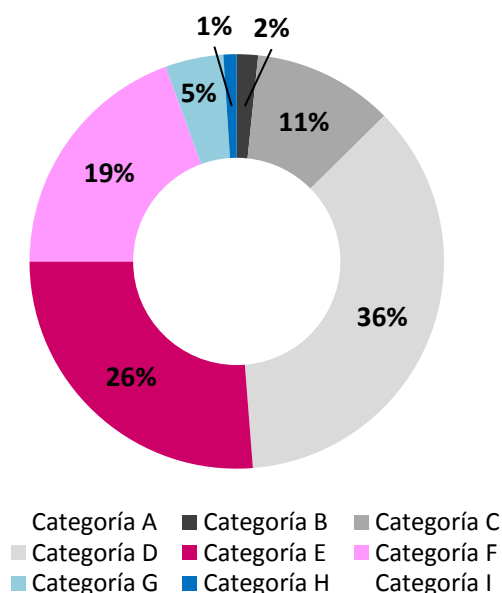
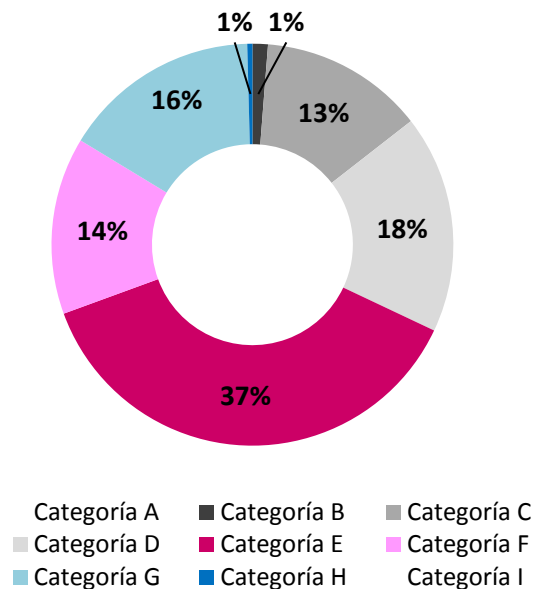


Gráfico 8. Asignación de la gravedad por el Evaluador 3 en la fase pre-intervención.

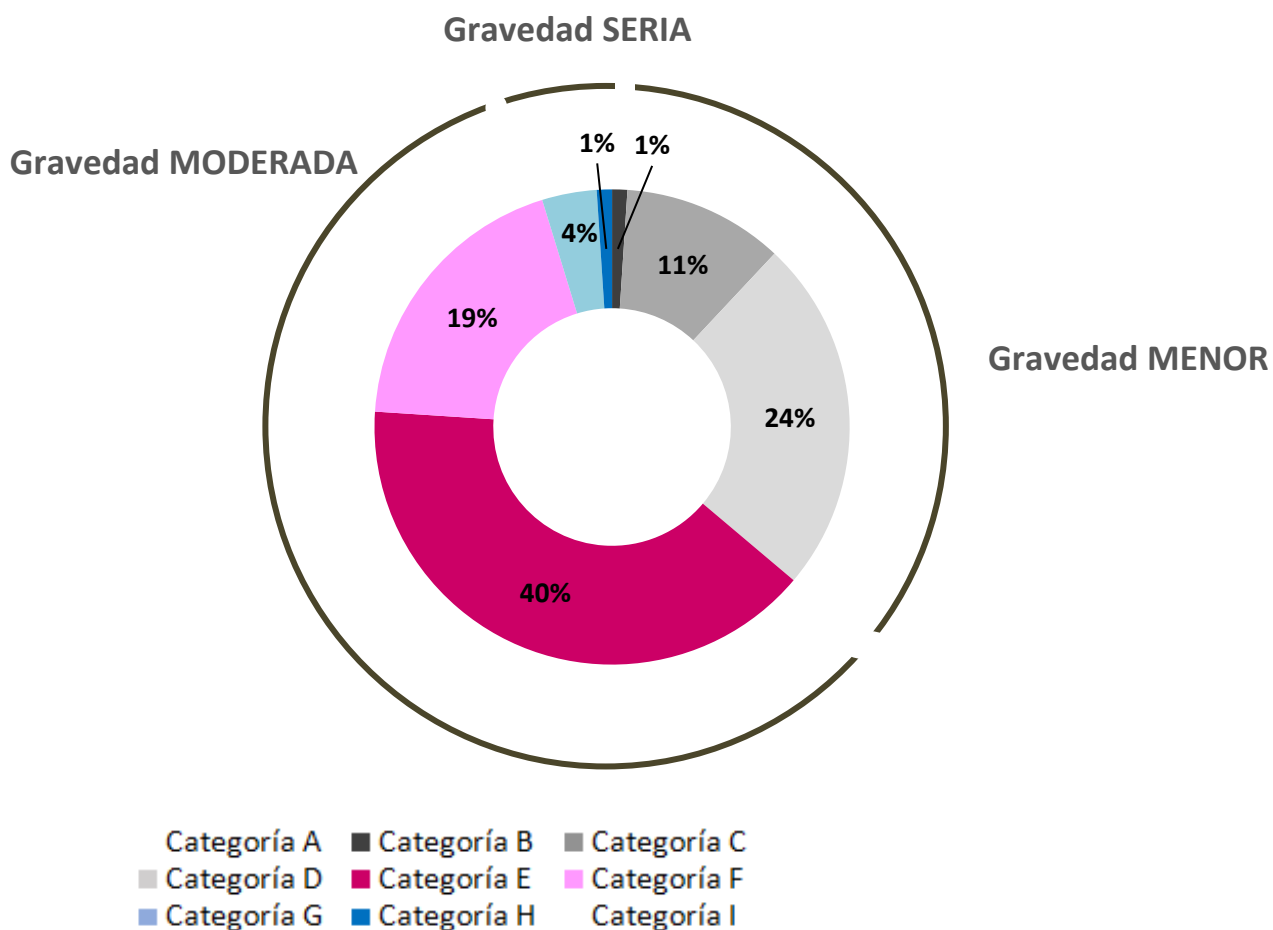


La concordancia global entre los evaluadores fue moderada/buena para la asignación de la gravedad (**Tabla 15**):

Tabla 15. Concordancia entre evaluadores en la asignación de la gravedad en la fase pre-intervención.

Evaluadores	Concordancia	Concordancia esperada	Kappa	Std. Err	Z	p
Evaluador 1 vs 2	86,10%	52,95%	0,7044	0,0318	22,14	0,0000
Evaluador 1 vs 3	82,75%	49,90%	0,6556	0,0302	21,69	0,0000
Evaluador 2 vs 3	77,46%	49,21%	0,5562	0,307	18,14	0,0000

El equipo constituido por tres farmacéuticos independientes concluyeron, por consenso, que el 36,2% (175 casos) de los errores presentaban una gravedad potencial menor, el 59,1% (286 casos) gravedad potencial moderada y 4,7% (23 casos) seria. Ningún error fue considerado de gravedad nula ni catastrófica (**Gráfico 9**).

Gráfico 9. Distribución de la gravedad potencial de los errores asignada por consenso en la fase pre-intervención.

4.1.4.2 Relación entre la gravedad y el fármaco implicado

La proporción de errores con gravedad alta fue mayor en los errores producidos por fármacos clasificados como de alto riesgo según el ISMP con respecto al grupo de fármacos que no se consideran de alto riesgo (85,9% vs 53,3%) (Tabla 16).

El test chi-cuadrado mostró una asociación significativa entre los fármacos de alto riesgo implicados en los errores detectados y una gravedad potencial mayor (51,99; $p < 0,001$).

Tabla 16. Distribución de los errores en función del fármaco implicado y la gravedad en la fase pre-intervención.

	MENOR (B, C, D)	MODERADA (E, F)	SERIA (G, H)
Fármacos de alto riesgo	22 (14,1%)	120 (76,9%)	14 (9,0%)
Fármacos que no son de alto riesgo	153 (46,6%)	166* (50,6%)	9* (2,8%)

* $p < 0,001$

Se observó asociación estadísticamente significativa entre errores de gravedad alta y los siguientes grupos de fármacos: L “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” (97,2%), V “Varios” (96,5%) y C “Sistema cardiovascular” (86,9%). Por otro lado, se asocian a una gravedad menor los errores en los que se encuentran implicados fármacos de los grupos: G “Aparato genitourinario y Hormonas sexuales” (85,7%), A “Sistema digestivo y metabolismo” (85,2%) y M “Sistema musculoesquelético” (61,5%) (Tabla 17).

Estas asociaciones resultaron ser significativas según la prueba chi-cuadrado (138,6; $p < 0,001$).

Tabla 17. Distribución de los errores en función del grupo terapéutico y la gravedad en la fase pre-intervención.

	MENOR (B, C, D)	MODERADA (E, F)	SERIA (G, H)
A. Sistema digestivo y Metabolismo	52* (85,2%)	9 (14,8%)	0
B. Sangre y Órganos hematopoyéticos	26 (38,2%)	34 (50%)	8 (11,8%)
C. Sistema cardiovascular	5 (13,2%)	27* (71,1%)	6* (15,8%)
D. Medicamentos dermatológicos	1 (50%)	1 (50%)	0
G. Aparato genitourinario y Hormonas sexuales	6* (85,7%)	1 (14,3%)	0
H. Preparados hormonales sistémicos	5 (45,5%)	6 (54,5%)	0
J. Antiinfecciosos en general para uso sistémico	32 (37,6%)	50 (58,8%)	3 (3,5%)
L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	2 (2,9%)	65* (92,9%)	3* (4,3%)
M. Sistema musculoesquelético	8* (61,5%)	5 (38,5%)	0
N. Sistema nervioso	33 (44,6%)	40 (54,1%)	1 (1,4%)
P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0	1 (100%)	0
R. Sistema respiratorio	4 (16%)	20 (80%)	1 (4%)
S. Órganos de los sentidos	0	1 (100%)	0
V. Varios	1 (3,6%)	26* (92,9%)	1* (3,6%)
TOTAL	175	286	23

*p<0,001

4.1.4.3 Relación entre la gravedad y el tipo de error

La **Tabla 18** muestra la distribución de los tipos de errores en función de la gravedad asignada por consenso.

Tabla 18. Distribución de los tipos errores en función de la gravedad en la fase pre-intervención.

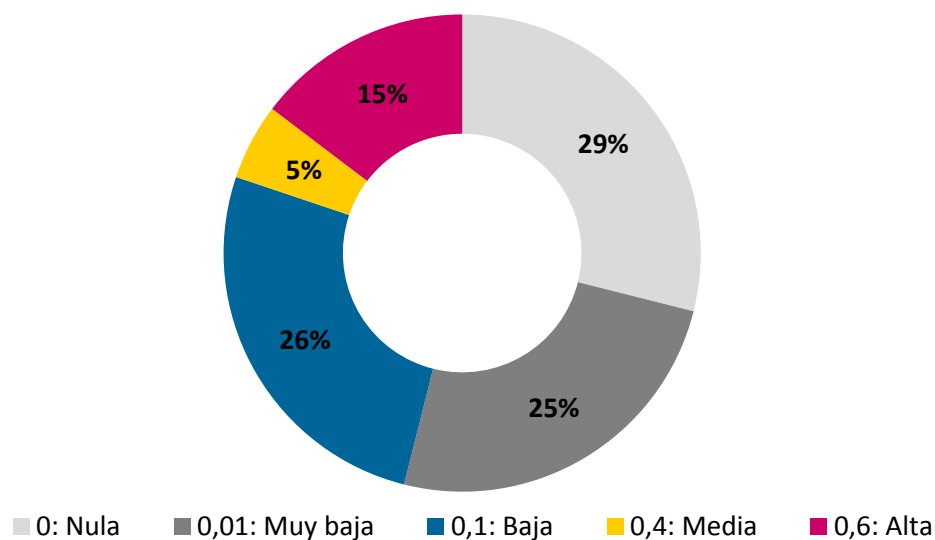
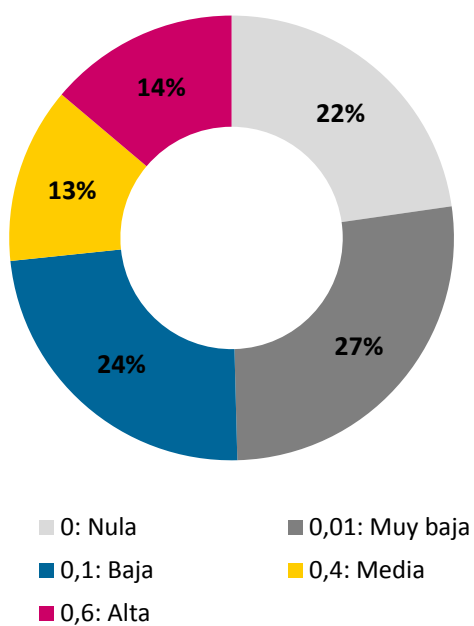
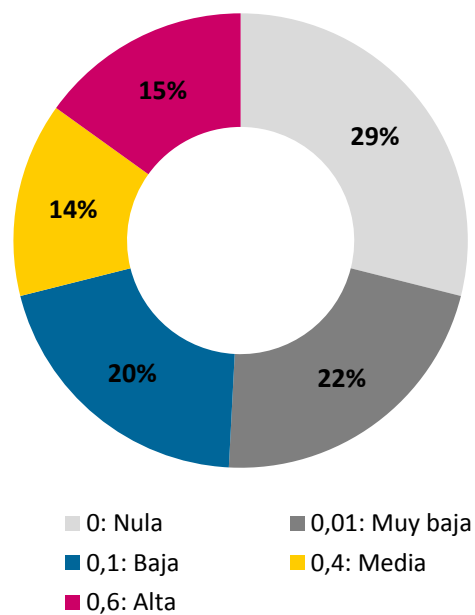
		MENOR (B, C, D)	MODERADA (E, F)	SERIA (G, H)
Dosis incorrecta:	197			
• Dosis mayor	118	24	77	17
• Dosis menor	79	17	62	
Omisión de dosis o de medicamento	90	32	58	
Medicamento erróneo:	67			
• Medicamento innecesario	2	1	1	5
• Medicamento no indicado	10	4	6	
• Alergia previa	5			
• Interacción medicamento-medicamento	18	1	17	
• Duplicidad terapéutica	30	9	21	
• Medicamento inapropiado para el paciente	2		2	
Frecuencia de administración errónea	54	26	28	
Forma farmacéutica errónea	33	32	1	
Vía de administración errónea	31	28	2	1
Duración del tratamiento incorrecta	7	1	6	
Otros	5		5	
	484	175 (36,2%)	286 (59,1%)	23 (4,7%)

El test chi-cuadrado mostró que los errores con una gravedad menor fueron: forma farmacéutica errónea y vía de administración errónea; y aquellos de gravedad mayor: alergia previa y dosis incorrecta mayor. Estas asociaciones mostraron ser estadísticamente significativas (170,90; $p < 0,001$).

4.1.5 Probabilidad del error de causar daño al paciente

4.1.5.1 Asignación de la probabilidad del error de causar daño al paciente

El evaluador 1 consideró que el 80% de los errores presentaban una probabilidad nula/muy baja/baja de causar daño al paciente y el 20% restante una probabilidad media/alta de causar daño (**Gráfico 10**). El evaluador 2 consideró que el 73% de los errores presentaban una probabilidad nula/muy baja/baja de causar daño al paciente y el 27% restante una probabilidad media/alta de causar daño (**Gráfico 11**). Por su parte, el evaluador 3 consideró que el 71% de los errores presentaban una probabilidad nula/muy baja/baja de causar daño al paciente y el 29% restante una probabilidad media/alta de causar daño (**Gráfico 12**). Con el fin de llevar a cabo un abordaje conservador, ningún evaluador asignó a ningún error la probabilidad de 1.

Gráfico 10. Asignación de la PAE por el Evaluador 1 en la fase pre-intervención.**Gráfico 11.** Asignación de la PAE por el Evaluador 2 en la fase pre-intervención.**Gráfico 12.** Asignación de la PAE por el Evaluador 3 en la fase pre-intervención.

La concordancia global entre los evaluadores fue buena/muy buena para la asignación de la PAE (Tabla 19).

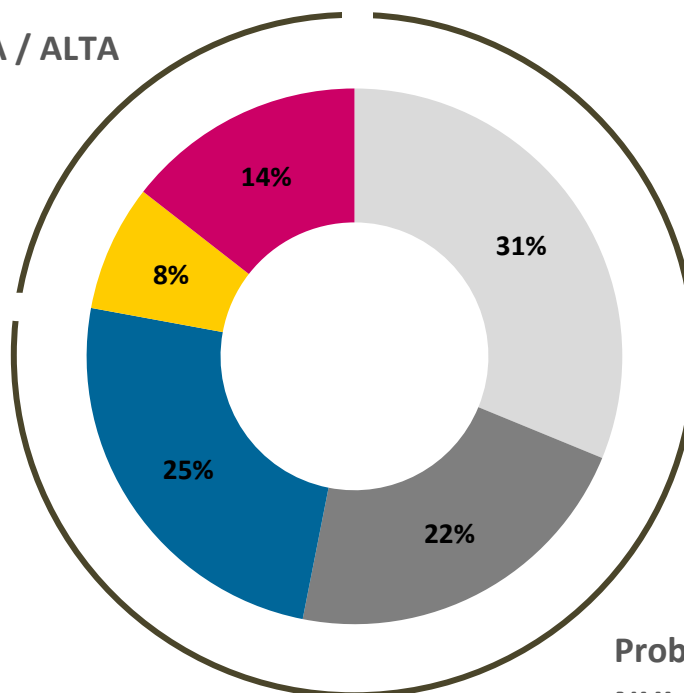
Tabla 19. Concordancia entre los evaluadores en la asignación de la PAE en la fase pre-intervención.

Evaluadores	Concordancia	Concordancia esperada	Kappa	Std. Err	Z	p
Evaluador 1 vs 2	82,44%	42,39%	0,6952	0,0290	24,00	0,0000
Evaluador 1 vs 3	89,88%	41,20%	0,8278	0,0291	28,47	0,0000
Evaluador 2 vs 3	81,40%	41,00%	0,6848	0,0292	23,47	0,0000

El equipo constituido por tres farmacéuticos independientes concluyeron, por consenso, que el 78% (377 casos) de los errores presentaban una probabilidad nula/muy baja/baja de producir un daño al paciente en ausencia de nuestra intervención, y el 22% (107 casos) una probabilidad media/alta de producir un daño al paciente (Gráfico 13).

Gráfico 13. Distribución de la PAE de los errores asignado por consenso en la fase pre-implantación.

Probabilidad MEDIA / ALTA



Probabilidad
NULA / MUY BAJA / BAJA



4.1.5.2 Relación entre la PAE y el fármaco implicado

La proporción de errores con PAE media-alta fue mayor en los errores producidos por fármacos clasificados como de alto riesgo según el ISMP con respecto al grupo de fármacos que no se consideran de alto riesgo (62,8% vs 2,7%) (Tabla 20).

El test chi-cuadrado mostró una asociación significativa entre los fármacos de alto riesgo implicados en los errores detectados y una gravedad potencial mayor (221,58; $p<0,001$).

Tabla 20. Distribución de los errores en función del fármaco implicado y la PAE en la fase pre-intervención.

	NULA-BAJA (0, 0,01, 0,1)	MEDIA-ALTA (0,4, 0,6)
Fármacos de alto riesgo	58 (37,2%)	98* (62,8%)
Fármacos que no son de alto riesgo	319* (97,3%)	9 (2,7%)

* $p<0,001$

Se observó asociación entre los errores con PAE media-alta y los errores producidos por fármacos del grupo: L “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” (97,1%). Por otro lado, se observó asociación entre los errores con PAE nula-baja y los errores producidos por fármacos de los grupos: A “Sistema digestivo y metabolismo” (96,7%) y J “Antiinfecciosos en general para uso sistémico” (95,3%) (Tabla 21).

Estas asociaciones resultaron ser significativas según la prueba chi-cuadrado (306,4; $p<0,001$).

Tabla 21. Distribución de los errores en función del grupo terapéutico y la PAE en la fase pre-intervención.

	NULA/BAJA (0, 0,01, 0,1)	MEDIA/ALTA (0,4, 0,6)
A. Sistema digestivo y Metabolismo	59* (96,7%)	2 (3,3%)
B. Sangre y Órganos hematopoyéticos	48 (70,6%)	20 (29,4%)
C. Sistema cardiovascular	27 (71,1%)	11 (28,9%)
D. Medicamentos dermatológicos	2 (100%)	0
G. Aparato genitourinario y Hormonas sexuales	7 (100%)	0
H. Preparados hormonales sistémicos	11 (100%)	0
J. Antiinfecciosos en general para uso sistémico	81* (95,3%)	4 (4,7%)
L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	2 (2,9%)	68* (97,1%)
M. Sistema musculoesquelético	13 (100%)	0
N. Sistema nervioso	74 (100%)	0
P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1 (100%)	0
R. Sistema respiratorio	24 (96%)	1 (4%)
S. Órganos de los sentidos	0	1 (100%)
V. Varios	28 (100%)	0
TOTAL	377 (77,9%)	107 (22,1%)

*p<0,001

4.1.6 Errores detectados

En la **Tabla 22** mostramos algunos ejemplos de errores detectados en este periodo y la asignación de la gravedad y la PAE.

Tabla 22. Ejemplos de errores de prescripción detectados en la fase pre-intervención y la asignación de gravedad potencial y PAE.

Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Tipo de error	Descripción	Gravedad	PAE
92	Mujer	Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada en paciente con fibrilación auricular.	Vía de administración errónea	Terapia secuencial con omeprazol: El médico prescribe omeprazol IV y el paciente tolera la VO. El farmacéutico recomienda el cambio de vía.	C	0
82	Hombre	Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada con sobrecarga de volumen en paciente con enfermedad renal crónica.	Dosis incorrecta	Sobredosificación de ranitidina: el médico prescribe ranitidina 300 mg/24h a un paciente con insuficiencia renal (FG<15 ml/min). El farmacéutico recomienda el cambio de dosis a ranitidina 150 mg/24h.	D	0
40	Hombre	Paciente con infección VIH: estadio C3	Medicamento erróneo	Rilpivirina-Omeprazol: la administración conjunta de estos dos fármacos está contraindicada porque el omeprazol produce la disminución de los niveles de rilpivirina al alterar el metabolismo del fármaco. Por ello, podría inducir a un fracaso en la terapia antirretroviral o el desarrollo de resistencias a la rilpivirina o a los	E	0,1

Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Tipo de error	Descripción	Gravedad	PAE
				INNTI. El farmacéutico recomienda la sustitución de omeprazol por ranitidina.		
89	Mujer	Fibrilación auricular crónica	Dosis incorrecta	Sobredosificación de digoxina: el médico prescribe digoxina 0,25 mg/24h. El farmacéutico recomienda la extracción de niveles plasmáticos del fármaco (1,7 ng/mL), lleva a cabo la monitorización farmacocinética y recomienda la reducción de la dosis a 0,125 mg/24h.	F	0,4
75	Mujer	Cáncer de pulmón microcítico metastásico	Dosis incorrecta	Sobredosificación de carboplatino: El médico prescribe 360 mg/m ² , y la dosis correcta es 360mg dosis total. El farmacéutico recomienda la reducción de la dosis a 360 mg.	G	0,6
69	Mujer	Linfoma difuso de células-B grandes	Medicamento erróneo	Alergia al látex: Paciente que recibe el tercer ciclo de tratamiento con R-ESHAP (Rituximab, etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino), y desarrolla una pancitopenia. El	H	0,1

Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Tipo de error	Descripción	Gravedad	PAE
				médico le prescribe Neupogen®, presentación que contiene látex. El paciente es alérgico al látex (está registrada la alergia en la historia clínica, ya que sufrió una reacción grave de hipersensibilidad en una administración previa de Neupogen®). El farmacéutico recomienda la sustitución a Zarzio®, presentación que no contiene látex.		

IV: Intravenosa

VO: Vía Oral

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

INNTI: Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa

4.1.7 Análisis económico

4.1.7.1 Análisis del coste evitado

En el análisis del coste evitado, sólo se tuvieron en cuenta aquellos errores de gravedad igual o superior a F, por ser éstos los que producen un ingreso o prolongación de la estancia hospitalaria y por este motivo serán los que con mayor probabilidad supongan un coste extra para el Sistema Sanitario.

De los 116 errores que se tuvieron en cuenta para el análisis del coste evitado, el 49,1% (57 casos) presentaban una PAE de 0,6, el 10,4% (12 casos) una PAE de 0,4, el 29,3% (34 casos) una PAE de 0,1, el 9,6% (10 casos) una PAE del 0,01 y el 2,6% (3 casos) una PAE de 0.

Estos resultados suponen un coste evitado de 291.422€.

4.1.7.2 Análisis de la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica

Para el análisis de la rentabilidad se tuvo en cuenta que la validación de los tratamientos se llevó a cabo por 6 farmacéuticos a tiempo completo durante los 6 meses de duración del estudio. La **Tabla 23** muestra el análisis realizado.

Tabla 23. Análisis de la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica utilizando el Modelo Tradicional de Validación.

Coste evitado (€)	291.422
Beneficio total (€)	291.422
Beneficio neto* (€)	122.312
Ratio Beneficio /coste	1,7

*Teniendo en cuenta el coste invertido en un Facultativo Especialista de Área durante el periodo de estudio: 28.185€. En el estudio participaron 6 farmacéuticos: $28.185€ \times 6 = 169.110€$. Beneficio neto = $291.422 - 169.110$. Ratio Beneficio/Coste = $291.422/169.110$

4.2 FASE DE INTERVENCIÓN: DISEÑO, DESARROLLO, VALIDACIÓN E IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE SOPORTE A LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

4.2.1 Diseño y desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

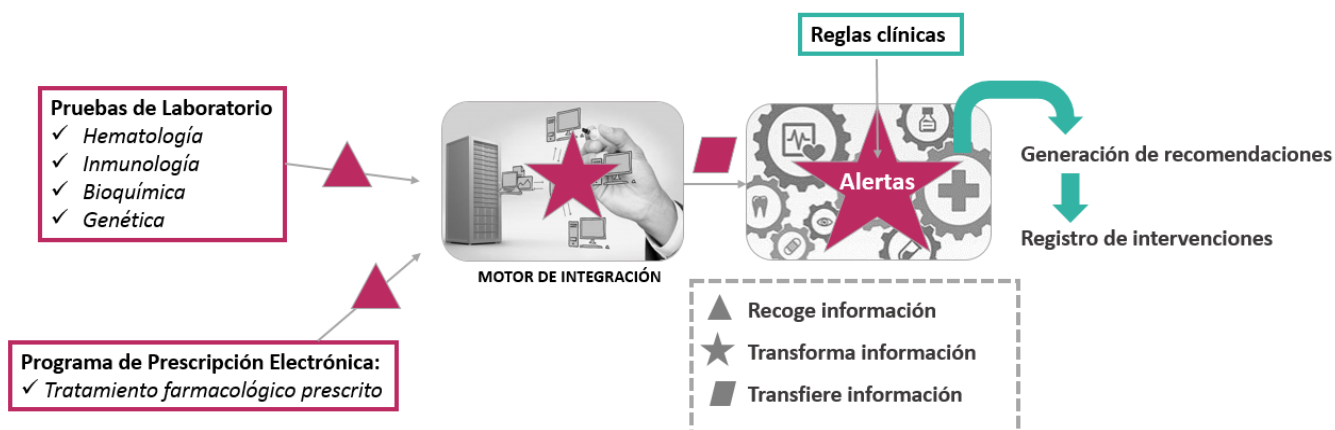
4.2.1.1 Estudio de viabilidad

El hospital cuenta con un elevado grado de desarrollo tecnológico (historia clínica electrónica, PEA y resultados de las pruebas de laboratorio on-line), por lo que el proyecto se consideró viable.

Además, dado el carácter multiprofesional de este proyecto de base tecnológica, solicitamos al Servicio de Informática del HGUGM su aprobación y su colaboración con la empresa informática externa responsable del desarrollo técnico del sistema.

4.2.1.2 Desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

Se diseñó un software capaz de integrar la información clínica del paciente, procedente de las diferentes aplicaciones informáticas del hospital, y de generar recomendaciones de tratamiento en función de un paquete de reglas clínicas de eficiencia y seguridad previamente definidas e incorporadas al propio sistema (**Figura 9**). El sistema fue denominado HIGEA.

Figura 9. Esquema general del funcionamiento de HIGEA.

HIGEA se desarrolló con las siguientes capacidades:

- I. Integración de distintos sistemas de información clínica del hospital: programa de PEA (Farhos Prescriplan®) y resultados de las analíticas de Hematología, Inmunología, Bioquímica y Farmacogenética (Modulab®). El sistema dispone de un motor de integración, que recibe toda la información procedente de estos sistemas en formato estándar HL7 internacional, lo que hará posible la implantación de la tecnología en cualquier otro hospital.
- II. Razonamiento y generación de alertas derivadas de la aplicación de una serie de reglas clínicas previamente definidas por el equipo multidisciplinar. El sistema transforma la información mediante la aplicación de técnicas de procesamiento del lenguaje natural, para que tras la aplicación de reglas clínicas genere alertas de seguridad en aquellos pacientes que presentan un EM y por tanto tienen un riesgo elevado de sufrir un EAM prevenible. El sistema realiza búsquedas a tiempo real de nuevas prescripciones de fármacos o nuevos resultados analíticos. La generación de alertas se llevará cabo siempre y cuando se cumplan las condiciones definidas en las reglas clínicas: la condición de prescripción farmacológica debe estar activa en el momento de la generación de la alerta y la condición analítica debe tener una antigüedad inferior a 72 horas.
- III. Propuesta de recomendación individualizada para cada paciente. El equipo multidisciplinar definió la recomendación que el farmacéutico debe hacer al médico prescriptor sobre la modificación del tratamiento en cada caso. De modo que, cada alerta generada propone una recomendación específica de cambio de tratamiento.

IV. Registro y documentación automática de las alertas generadas, las intervenciones realizadas y la respuesta obtenida por parte del clínico a tiempo real. El sistema permite el registro de los errores detectados y su codificación de una forma automática, ya que toda la información de la que dispone no es preciso cumplimentarla (número de historia clínica, nombre del paciente, unidad hospitalaria a la que pertenece, medicamento prescrito, parámetro analítico y fecha).

V. Generación de estadísticas que permiten el análisis de los datos, así como la monitorización sistemática de la utilidad del sistema: cálculo del VPP de cada regla clínica, con el fin de generar alertas sólo de aquellas reglas con mayor capacidad para evitar EAMs.

VI. Priorización automática de las alertas generadas en función del impacto que éstas presentan en la práctica clínica real. De modo que aquellas alertas que con mayor probabilidad van a generar un daño grave a los pacientes aparecerán en primer lugar.

4.2.1.3 Definición de reglas clínicas

El equipo definió en total 209 reglas clínicas distribuidas en los cuatro Pis como se muestra en la [Tabla 24](#).

Tabla 24. Número de reglas clínica definidas inicialmente para cada programa de intervención.

Programa de intervención	n
PI1. Programa de ajuste posológico en insuficiencia renal	110
PI2. Programa de ajuste de la terapia en pacientes anticoagulados/antiagregados	24
PI3. Programa de detección de toxicidades bioquímicas/hematológicas	64
PI4. Programa de monitorización farmacocinética	11

A cada paquete de reglas clínicas se le asignó un nombre, con el que posteriormente se realizó el registro de propiedad intelectual:

PI1. NEFRORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal.

PI2. THROMBORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con tratamiento antitrombótico.

PI3. TOXIRULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad de tratamientos que producen toxicidad bioquímica/hematológica.

PI4. PK-RULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad y eficacia de los tratamientos mediante monitorización farmacocinética.

A continuación se presentan las reglas clínicas definidas en cada uno de los programas con la recomendación consensuada para cada una de ellas (Tablas 25, 26, 27 y 28):

Tabla 25. Reglas clínicas definidas para el PI1. NEFRORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal.

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Acetazolamida VO/IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	- Diurético: reducción de edemas asociados a ICC, edemas de origen medicamentoso y retención hidrosalina: 250 mg/24h - Glaucoma crónico simple: 250 mg/1-4 dosis diarias, según síntomas y presión ocular - Glaucoma secundario y tratamiento preoperatorio de glaucoma agudo de ángulo estrecho: 250 mg/4h	50-10: 250 mg/12h <10: Contraindicado
Aciclovir IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	5 mg/kg/8h (en pacientes inmunodeprimidos: 10 mg/kg/8h)	50-25: 100% /12h 24-10: 100% /24h <10: 50% /24h
Aciclovir VO & MDRD-4 < 25 ml/min/1,73 m ²	800 mg 5 dosis/24h (Tratamiento de Herpes)	25-10: 800 mg/8h <10: 800 mg/12h
	400 mg/12h o 200 mg/4h (Prevención de recurrencias de Herpes simple)	<10: 200 mg/12h
Adefovir dipivoxil VO & MDRD-4 <50 ml/min/1,73 m ²	10 mg/24h	50-10: 10 mg/48h <10: 10 mg/72h
Alendróico, ácido VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	10 mg/24h o 70 mg/semanal	Contraindicado
Alopurinol VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	100 mg/24h inicialmente, e incrementar hasta 200-300 mg/24h (máx. 600-800 mg/24h)	60-30: 200 mg/24h < 30: 100 mg/24h

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Amikacina IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	15 mg/kg/24h	50-30: 7,5 mg/kg/24h y monitorizar 29-10: 7,5 mg/kg/48h y monitorizar <10: 7,5 mg/kg/72h y monitorizar
Amoxicilina/ Clavulánico IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1-2 g/8h	30-10: (dosis inicial: 1 g) 500/125 mg/12h <10: (dosis inicial: 1 g) 500/125 mg/24h
Amoxicilina/Clavulánico VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	875-500 mg/8h	30-10: 875-500 mg/12h < 10: 875-500 mg/24h
Ampicilina IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	250-2.000 mg/6h	50-30: 1-2 g/6h 29-10: 1-2 g/8h < 10: 1g/12h
Atenolol VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	50-100 mg/24h	30-15: máx.50 mg/24h <15: máx. 25 mg/24h
Aztreonam IV/IM & MDRD-4 <30 ml/min/1,73 m ²	1- 2 g/8h (máx: 2g/6h)	30-10: 0,5-1 g/8h <10: 500 mg/12h
Bencilpenicilina IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	12-32 MU/24h	30-10: 1-3 MU/8h <10: 1-2 MU/12h
Bentazepam VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	50-75 mg/24h	25-50 mg/24h
Bisoprolol VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	5-10 mg/24h (máx. en HTA: 20 mg/24h)	Dosis máx.: 10 mg/24h o 5 mg/12 h
Bromazepam VO & MDRD-4 <30 ml/min/1,73 m ²	3-9 mg/24h	Dosis máx.: 3 mg/24h
Candesartán VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	- HTA: 8 mg/24h (máx. 32 mg/24h) - ICC: 4 mg/24h (máx. 32 mg/24h)	Vigilar función renal e hiperpotasemia
Carbamazepina VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	200-800 mg/12h	75% de la dosis normal
Carbonato cálcico + vitamina D VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	(1.500mg + 400UI) 1-2 comp/24h	Precaución, aumenta el riesgo de toxicidad por hipercalcemia

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Cefazolina IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	1-2 g/8h	50-10: 1-2 g/12h <10: 1-2 g/24-48h
Cefepima IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	2 g/12h (Neumonía, ITU, Infecciones intraabdominales)	30-10: 1000 mg/24h < 10: 500 mg/24h
	2 g/8h (Infecciones muy graves o potencialmente mortales)	30-10: 2 g/24h <10: 1 g/24h
Cefixima VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	400 mg/24h	200 mg/24h
Cefotaxima IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	1-2 g/8h	10-50: 1-2 g/12-24h <10: 1 g/12h o 2g/24h
Cefoxitina IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	1-2 g/4-8h	50-30: 1-2 g/8h 29-10: 1-2 g/12h <10: 1-2 g/24-48h
Ceftazidima IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	2 g/8h	50-30: 1 g/12h 29 -15:1 g/24h 14 - 5: 0,5 g/24h <5:0,5 g/48h
Cefuroxima IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	750-1.500 mg/8h	10-50: 750-1.500 mg/12h <10: 750-1.500 mg/24h
Cefuroxima VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	250-500 mg/12h	250-500 mg/24h
Ciprofloxacino IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	400 mg/12h	200 mg/12h
Ciprofloxacino VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	500-750 mg/12h	50-30: 250-500 mg/12 h <30: 250 mg/12h
Citalopram VO & MDRD-4 < 20 ml/min/1,73 m ²	20 mg/24h (máx. 40 mg/24h)	Contraindicado
Claritromicina VO/IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	500 mg/12h	500 mg/24h
Clorazepato dipotásico VO/IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	10-45 mg/24h (Ansiedad)	Utilizar con precaución, evitar altas dosis (máx: 50mg/24h)

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Cloroquina VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	450 mg/24h (Lupus)	200mg/24h (Lupus). Si el tratamiento es prolongado se recomienda la realización periódica de revisiones oftalmológicas (fondo de ojo anual)
Codeína VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	30 mg/6h	50-10: 75% de la dosis normal <10: 50% de la dosis normal
Colchicina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1 mg/24h (máx: 2mg/24h)	Contraindicado
Colistina (Colistimetato de sodio) IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1-2 MU/12h	30-10: 1 MU/24h <10: 1 MU/48h
Daptomicina IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	4-10 mg/kg/24h	< 30: - 4mg/kg/48h (Infección de piel y tejidos blandos) - 6 mg/kg/48h (Bacteriemia por Staphylococo)
Denosumab SC & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	120 mg/4 semanas	Monitorizar al paciente por riesgo de hipocalcemia, y valorar la prescripción de suplementos de calcio
Dexketoprofeno VO/IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	25 mg/8h (VO) 50 mg/8-12h (IV)	<30: Contraindicado. Se recomienda vigilar hiperkaliemia
Diazepam VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	- Ansiedad: 2-10 mg 2 a 4 veces/24h - Insomnio: 5-30 mg /24h	Evitar dosis altas (máx: 10 mg/24h)
Domperidona VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	10-20 mg/6-8h	10 mg/12h
Duloxetina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	60 mg/24h	Contraindicado

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Enalapril VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	- HTA: 10-40 mg/24h (máx: 40 mg/24h) - ICC: 5-20 mg/24h (máx: 40 mg/24h)	Vigilar función renal e hiperpotasemia (máx. 40 mg/24h)
Eritromicina VO/IV & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	250-500 mg/6h (VO) 500-1000 mg/6h (IV)	50 % de la dosis normal
Ertapenem IV/IM & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1 g/24h	500 mg/24h
Escitalopram VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	10 mg/24h (máx: 20 mg/24h)	Disminuir dosis o aumentar el intervalo (utilizar con precaución)
Espironolactona VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	- HTA: 50-100 mg/24h (máx: 200 mg/24h) - Hiperaldosteronismo secundario: 25-200 mg/24h (máx: 400 mg/24h) - ICC: 25-50 mg/24h	Utilizar con precaución, monitorizando niveles de potasio (interrumpir si K ⁺ > 5 mEq/l) < 30: máx. 25 mg/24h
Estreptomicina IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	750-1.000 mg/24h	50-10: 750-1.000 mg/24-72h <10: 750-1.000 mg/72-96h
Etambutol VO/IV & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	15-25 mg/kg/24h	< 10: 15-25 mg/kg/48h
Famciclovir VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	Herpes genital en inmunocompetentes (primer episodio): 250 mg/8h	40-20: 250 mg/12h <20: 250 mg/24h
	Herpes genital en inmunocompetentes (tratamientos recurrentes): 125 mg/12h	<20 : 125 mg/ 24 h
	Herpes genital en inmunocomprometidos (tratamientos recurrentes): 500 mg/12 h	40-20: 500 mg/24h <20: 250 mg/24h
	Herpes zoster en inmunocompetentes: 500 mg/8h	60-40: 500 mg/12h 39-20: 500 mg/24h <20: 250 mg/24h

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
	Herpes zoster en inmunocomprometidos: 500 mg/8h	60-40: 500 mg/12h 39- 20: 500 mg/24h <20: 250 mg/ 24h
Fentanilo TD & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	Parche de 25 -100 mcg/h c/72h	60-10 : 75 % de la dosis normal <10: 50 % de la dosis normal
Flecainida VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	100 mg/12h	30-10: 100 mg/24h o 50 mg/12 h <10: Contraindicado
Flucitosina VO/IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	12,5-37,5 mg/kg/6h	50-10: 12,5-37,5 mg/kg/12-24h <10: 12,5-37,5 mg/kg/24-48h
Fluconazol VO/IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	100-400 mg/24h	50-10: 50-200 mg/24h <10: 100 mg/24h o 200 mg/48h
Foscarnet IV& MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	Infección por CMV: - Inducción: 60 mg/kg/12h x 2-3 semanas - Mantenimiento: 90-120 mg/kg/24h	Ajuste para las dosis de inducción: 50-10: 60 mg/kg/24h <10: Contraindicado
Gabapentina VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	- Epilepsia: 300-400 mg/24h (máx. 900-3.600 mg/24h) - Dolor neuropático: 300 mg/8h (máx. 900-3.600 mg/24h)	50-30: 300-900 mg/24h < 30: iniciar tratamiento con dosis mínima (300 mg/48h) y valorar tolerancia
Galantamina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	8 mg/24h (máx. 24 mg/24h)	30-10: máx. 16 mg/24h <10: Contraindicado
Ganciclovir IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	- Inducción: 5mg/kg/12h x 14-21 días - Mantenimiento: 5mg/kg/24h	Ajuste para las dosis de inducción: 50-25: 2,5 mg/kg/12h 24-10: 2,5 mg/kg/24h <10: 1,25 mg/kg/24h
Gemfibrozilo VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	600 mg/12h o 900 mg/24h	Contraindicado

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Gentamicina IV/IM & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	1-1,5 mg/kg/8h	<60: 1-1,5 mg/kg/12-24h y monitorizar <10: 1-1,5 mg/kg/48-72h y monitorizar
Hidroxiurea VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	- Metaplasia mieloide: 5-15 mg/kg/24h - Trombocitemia esencial: 10-20 mg/kg/24h - Policitemia vera: 10 mg/kg/24h - LMC: 15-30 mg/kg/24h	7,5 mg/kg/24h
Ibuprofeno VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	600 mg/6-8h (máx. 2,4 g/24h)	60-30: 600 mg/12h < 30: Contraindicado
Imipenem/ Cilastatina IV & MDRD-4 <80 ml/min/1,73 m ²	0,5–1 g/6h	80-50: 0,5 g/6-8h 49-10: 0,5 g/8-12h <10: 0,5 g/24h
Isoniazida VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	5 mg/kg/24h	50% de la dosis normal
Itraconazol VO/IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	100-200 mg/12h	<30: No administrar Itraconazol IV debido a la acumulación del excipiente ciclodextrina <10: 50% de la dosis normal VÍA ORAL
Ivabradina VO & MDRD-4 < 15 ml/min/1,73 m ²	5 mg/12h (máx. 7,5 mg/12h)	5 mg/24h
Lacosamida VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	100 mg/12h (máx. 200 mg/12h)	Dosis máx.: 250 mg/24h
Lamivudina VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	300 mg/24h	50-30: 150 mg/24h 29-15: Primera dosis de 150 mg, 100 mg/24h 14-5: Primera dosis de 150 mg, 50mg/24h <5: Primera dosis de 50 mg, 25 mg/24h
Levetiracetam VO/IV & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	500 mg/12h (máx. 1500 mg/12h)	60-30: 250-750 mg/12 h <30: 500-1000 mg/24h

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Levofloxacin VO/IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	Neumonía complicada, infección de piel y tejidos blandos: 500 mg/12h	Dosis inicial: 500 mg 50-20: 250 mg/12h 19-10: 250 mg/24h < 10: 250 mg/48h
	Neumonía no complicada, prostatitis, sinusitis, bronquitis, pielonefritis, ITU: 500 mg/24h	Dosis inicial: 500 mg 50-20: 250 mg/24h < 20: 250 mg/48h
	Cistitis no complicada: 250 mg/24h	Dosis inicial: 250 mg 50-20: 250 mg/48h < 20: 125 mg/48h
Lisinopril VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	10 mg/24h (máx. 80 mg/24h)	Vigilar función renal e hiperpotasemia
Litio carbonato VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	400-2.000 mg/24h	50-10: 50-75 % de la dosis normal <10 : 25-50 % de la dosis normal Siempre que el paciente presente IR se recomienda monitorizar litemia
Lorazepam VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	- Ansiedad: 2-6 mg/24h (máx. 20 mg/24h) - Insomnio: 1-2 mg - Inducción del sueño: 0,5-3 mg/24h	Administrar la mínima dosis posible (máx. 1 mg/24h)
Lormetazepam VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1-2 mg/24h	Administrar la mínima dosis posible (máx. 1mg/24h)
Losartán VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	50 mg/24h (máx. 100 mg/24h)	Vigilar función renal e hiperpotasemia
Memantina VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	10 mg/12h (máx. 20 mg/24h)	60-30: 10 mg/24h (máx. 20 mg/24h) <30 : 10 mg/24h
Meropenem IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	1 g/8h	50-25: 1 g/12h 24-10 : 500 mg/12h < 10: 500 mg/24h
Metformina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	850 mg/8-12h	Contraindicado
Metoclopramida VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	10 mg/8h	5 mg/8h

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Metronidazol VO/IV & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	250-750 mg/8h (VO) 7,5 mg/kg/6h (IV)	50 % de la dosis normal
Midazolam VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	7,5 mg/24h	50% de la dosis normal
Morfina VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	10-30 mg/4h	50-10: 75 % de la dosis normal <10: 50 % de la dosis normal
Nebivolol VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	5 mg/24h (máx. 10 mg/24h)	Dosis máx.: 5 mg/24h
Norfloxacin VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	400 mg/12h	400 mg/24h
Oxcarbazepina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	300 mg/12h (máx. 2400 mg/24h)	Comenzar con la mitad de la dosis inicial (300 mg/24h); aumentar a intervalos semanales hasta respuesta clínica deseada
Oxicodona VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	5 mg/4-6h (máx. 160 mg/24h)	Iniciar con 50 % de la dosis normal y luego ajustar según la situación clínica
Paracetamol VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	0,5-1 g/4-6h (máx. 4 g/24h)	Dosis máx: 3 g
Paroxetina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	20 mg/24h (máx. 50-60 mg/24h)	Dosis máx: 40 mg/24h
Pentoxifilina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	400 mg/8h	400 mg/24h o 200mg/12h
Piperaciclina/Tazobactam IV & MDRD-4 < 40 ml/min/1,73 m ²	4/0,5 g/6-8h	40-20: 2/0,25 g/6h <20: 2/0,25 g/8h

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Pregabalina VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	300-600 mg/24h (se va aumentando la dosis de manera progresiva)	<p>Dosis de 150 mg/24h: 30-60: 75 mg/24h 15-30: 25-50 mg/24h <15: 25 mg/24h</p> <p>Dosis de 300 mg/24h: 30-60: 150 mg/24h 15-30: 75 mg/24h <15: 25-50 mg/24h</p> <p>Dosis de 450 mg/24h: 30-60: 225 mg/24h 15-30: 100-150 mg/24h <15: 50-75 mg/24h</p> <p>Dosis de 600 mg/24h: 30-60: 300 mg/24h 15-30: 150 mg/24h <15: 75 mg/24h</p>
Ranitidina VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	300 mg/24h	150 mg/24h
Ranitidina IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	150-300 mg/24h	50 mg/24h
Ribavirina VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	800-1400 mg/24h repartido en dos tomas (dosificación por peso)	Contraindicado
Rifampicina VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	600 mg/24h	300 mg/24h
Risperidona VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	2 mg/24h , e ir incrementando hasta 4-6 mg/24h (máx. 16 mg/24h)	Dosis inicial de 0,5 mg/12h durante la primera semana; cada semana se puede ir aumentando la dosis en hasta 0,5 mg/12 h (máx. 1,5 mg/24h)

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Risperidona IM & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	25-50 mg/2 semanas	Empezar con la vía oral, administrando una dosis inicial de 0,5 mg/12h durante la primera semana; aumentar a 1 mg/12h o 2 mg/24h en la segunda semana; si es bien tolerado, administrar 12,5-25 mg IM cada 2 semanas
Solifenacina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	5 mg/24h (máx. 10 mg/24h)	Dosis máx: 5 mg/24h
Sulfametoxazol/trimetoprim IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	160/800 mg/12h	SÓLO EN CASO DE LA PRESENTACIÓN "FORTE" < 30: 1 comp/48h
Teicoplanina IV/IM & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	- Inducción: 6 mg/kg/12h x 3dosis - Mantenimiento: 3-6 mg/kg/24h	60-40: 3-6 mg/kg/48h <40: 3-6 mg/kg/72h
Tenofovir dipivoxil VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	300 mg/24h	50-30: 300 mg/48h 29-10: 300 mg/72-96h <10: No hay datos
Tobramicina IV & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	1-1,5 mg/kg/8h	<60: 1-1,5 mg/kg/12-24h y monitorizar <10: 1-1,5 mg/kg/48-72h y monitorizar
Tolvaptán VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	15 mg/24h (máx. 60 mg/24h)	Uso no recomendado
Tramadol VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	50-100 mg/6-8h (máx. 400 mg/24h) Retard: la dosis se administra repartida en dos tomas separadas 12 h entre sí	NO SE RECOMIENDA FORMA RETARD

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Valganciclovir VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	- Inducción: 900 mg/12h x 21 días - Mantenimiento: 900 mg/24h	60-40: - Inducción: 450 mg/12h (21 días) - Mantenimiento: 450 mg/24h 39-25: - Inducción: 450 mg/24h (21 días) - Mantenimiento: 450mg/48h 24-10: - Inducción: 450 mg/48h (21 días) - Mantenimiento: 450mg 2 veces/semana <10: Contraindicado
Valsartán VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	- HTA: 80 mg/24h (máx. 320 mg/24h) - Post-IAM: 20 mg/12h (máx. 160 mg/12h) - ICC: 40 mg/12h (máx. 160 mg/12h)	Vigilar función renal e hiperpotasemia
Vancomicina IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	1 g/12h	50-10: 1 g/24-48h y monitorizar <10: 1 g/48h y monitorizar
Venlafaxina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	75-150 mg/24h	50% de la dosis normal
Verapamilo VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	- Fibrilación auricular: 120-320 mg/24h - Profilaxis de taquicardia supraventricular en pacientes no digitalizados: 240-480 mg/24h - Angina: 80-120 mg/8h - HTA: 240-360 mg/24h - Prevención secundaria de IAM: 240-480 mg/24h	No usar asociado a betabloqueantes

Regla clínica	Dosis con función renal normal	Recomendación posológica en función del filtrado glomerular (MDRD-4)
Voriconazol IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	6 mg/kg/12h x 2 días, después 4 mg/kg/12h	Administrado por vía intravenosa puede acumularse el diluyente (ciclodextrina), por lo que debe considerarse el paso a la vía oral o suspender

VO: Vía Oral

IV: Vía Intravenosa

IM: Vía Intramuscular

SC: Vía Subcutánea

TD: Vía Transdérmica

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

TVP: Trombosis venosa profunda

HTA: Hipertensión Arterial

antiXa: Anti-factor X activado

ITU: Infección del Tracto Urinario

TEV: Tromboembolismo venoso

LMC: Leucemia mieloide crónica

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

Tabla 26. Reglas clínicas definidas para el PI2. THROMBORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con tratamiento antitrombótico.

Regla clínica	Recomendación
Acenocumarol & HBPM & INR > 2	Si observamos un INR > 2 en un paciente anticoagulado con HBPM que lleva más de 4 días con acenocumarol, entonces: “Valoren si es necesario seguir administrando de manera conjunta acenocumarol y HBPM”.
Acenocumarol & INR > 4	INR = 4-5: Si en la prescripción no ha habido una reducción de dosis con respecto al día anterior, entonces: “Valoren si es necesario reducir dosis de acenocumarol, último valor de INR > 4”. INR > 5: Si en la prescripción no se indica “No Administrar”, entonces: “Valoren si es necesario administrar acenocumarol, último valor de INR > 5”.
Dabigatran & aPPT > 100	Si en la prescripción no se indica “No Administrar”, entonces: “Valoren si es necesario administrar dabigatran, último valor de aPPT > 100”.
Tromboprofilaxis primaria & Plaquetas < 50 x 10 ³ /μL	Si el paciente no estaba anticoagulado de manera crónica y se ha prescrito la tromboprofilaxis con ese nivel de plaquetopenia, entonces “Valoren no administrar la tromboprofilaxis ante valor de plaquetas < 50 x 10³/μL”.
Rivaroxaban & MDRD < 50 mL/min/1,73m ²	MDRD = 49-15: Si el paciente está siendo anticoagulado por FA y la dosis no es 15mg/24h, entonces: “Valoren si es necesario ajustar la dosis a la función renal del paciente (15mg/24h)”. MDRD < 15: “Rivaroxaban está contraindicado si FG < 15ml/min, valoren suspender”.

Regla clínica	Recomendación
Apixaban & edad >80años & Cr>1,5 mg/dL	Si el paciente está siendo anticoagulado por FA y la dosis no es 2,5mg/12h “Valoren si es necesario ajustar la dosis a 2,5mg/12h, paciente>80 años y Cr>1,5mg/dL” .
Apixaban & MDRD<30 mL/min/1,73m ²	MDRD=29-15: Si el paciente está siendo anticoagulado por FA y la dosis no es 2,5mg/12h, entonces: “Valoren si es necesario ajustar la dosis a la función renal del paciente (2,5mg/12h)” . MDRD<15: “Apixaban está contraindicado si FG<15ml/min, valoren suspender” .
Dabigatran & edad>80 años	Si el paciente está siendo anticoagulado por FA y la dosis no es 110mg/12h, entonces: “Valoren si es necesario ajustar la dosis a 110mg/12h, paciente>80 años” .
Dabigatran & MDRD<30 mL/min/1,73m ²	“Dabigatran está contraindicado si FG<30ml/min, valoren suspender” .
Bemiparina & MDRD<30 mL/min/1,73m ²	<u>Si se ha prescrito como tromboprofilaxis</u> y la dosis prescrita es 3500UI/24h, “Valoren si es necesario ajustar la dosis a la función renal del paciente (2500UI/24h)” . <u>Si se ha prescrito como anticoagulante</u> y la dosis prescrita NO es el 75% de 110 UI/kg/día: “Valoren si es necesario ajustar la dosis a la función renal del paciente, si FG<30ml/min se recomienda una dosis un 75% inferior” .
Enoxaparina & MDRD<30 mL/min/1,73m ²	<u>Si se ha prescrito como tromboprofilaxis</u> y la dosis prescrita es 40mg/24h o 60mg/24h (>30 kg/m ² o peso>120 kg), entonces: “Valoren si es necesario ajustar la dosis a la función renal del paciente (20mg/24h o 40mg/24h)” . <u>Si se ha prescrito como anticoagulante</u> y la dosis prescrita es 1mg/kg/12h o 1,5mg/Kg/24h, entonces: “Valoren si es necesario ajustar la dosis a la función renal del paciente (1 mg/kg/24h)” .
Fondaparinux & MDRD<50 mL/min/1,73m ²	<u>Si se ha prescrito como tromboprofilaxis</u> MDRD=49-20: (excepto si se ha prescrito para SCA, en ese caso no hay que reducir dosis) Si dosis prescrita es 2,5mg/24h, entonces: “Valoren si es necesario ajustar la dosis a la función renal del paciente (1,5 mg/24h)” . MDRD<20: “Fondaparinux está contraindicado si FG<20ml/min, valoren suspender” . <u>Si se ha prescrito como anticoagulante:</u> MDRD=49-30: Si paciente >100Kg y dosis de 10mg/24h “Valoren ajustar dosis a 7,5mg/24h, paciente >100Kg y FG entre 50-30ml/min” MDRD<30: “Fondaparinux está contraindicado si FG<30ml/min, valoren suspender” .
Enoxaparina & Plaquetas<100 x10 ³ /μL	Si el paciente se encuentra entre los días 5 y 10 de tratamiento con heparina y ha experimentado un descenso plaquetario > 50% con respecto al recuento basal al inicio de

Regla clínica	Recomendación
	la heparina, entonces: “Valoren la probabilidad de una trombocitopenia inducida por heparina, y tener en cuenta suspender todas las fuentes de heparina, incluyendo las soluciones que mantienen las vías intravenosas y catéteres.”
Bemiparina & Plaquetas < 100 X10 ³ /μL	Si el paciente se encuentra entre los días 5 y 10 de tratamiento con heparina y ha experimentado un descenso plaquetario > 50% con respecto al recuento basal al inicio de la heparina, entonces: “Valoren la probabilidad de una trombocitopenia inducida por heparina, y tener en cuenta suspender todas las fuentes de heparina, incluyendo las soluciones que mantienen las vías intravenosas y catéteres.”
Dalteparina & Plaquetas < 100 X10 ³ /μL	Si el paciente se encuentra entre los días 5 y 10 de tratamiento con heparina y ha experimentado un descenso plaquetario > 50% con respecto al recuento basal al inicio de la heparina, entonces: “Valoren la probabilidad de una trombocitopenia inducida por heparina, y tener en cuenta suspender todas las fuentes de heparina, incluyendo las soluciones que mantienen las vías intravenosas y catéteres.”
Nadroparina & Plaquetas < 100 X10 ³ /μL	Si el paciente se encuentra entre los días 5 y 10 de tratamiento con heparina y ha experimentado un descenso plaquetario > 50% con respecto al recuento basal al inicio de la heparina, entonces: “Valoren la probabilidad de una trombocitopenia inducida por heparina, y tener en cuenta suspender todas las fuentes de heparina, incluyendo las soluciones que mantienen las vías intravenosas y catéteres.”
Tinzaparina & Plaquetas < 100 X10 ³ /μL	Si el paciente se encuentra entre los días 5 y 10 de tratamiento con heparina y ha experimentado un descenso plaquetario > 50% con respecto al recuento basal al inicio de la heparina, entonces: “Valoren la probabilidad de una trombocitopenia inducida por heparina, y tener en cuenta suspender todas las fuentes de heparina, incluyendo las soluciones que mantienen las vías intravenosas y catéteres.”
HNF & Plaquetas < 100 X10 ³ /μL	Si el paciente se encuentra entre los días 5 y 10 de tratamiento con heparina y ha experimentado un descenso plaquetario > 50% con respecto al recuento basal al inicio de la heparina, entonces: “Valoren la probabilidad de una trombocitopenia inducida por heparina, y tener en cuenta suspender todas las fuentes de heparina, incluyendo las soluciones que mantienen las vías intravenosas y catéteres.”
Apixaban & HBPM	“Valoren si en realidad es necesario combinar apixaban con una heparina de bajo peso molecular, posible duplicidad terapéutica”

Regla clínica	Recomendación
Rivaroxaban & HBPM	“Valoren si en realidad es necesario combinar rivaroxaban con una heparina de bajo peso molecular, posible duplicidad terapéutica”
Dabigatran & HBPM	“Valoren si en realidad es necesario combinar dabigatran con una heparina de bajo peso molecular, posible duplicidad terapéutica”
HNF & HBPM	Si en la prescripción no dan ninguna indicación de cómo hacer el cambio de una heparina a otra, entonces: “Valoren si en realidad es necesario combinar heparina no fraccionada con una heparina de bajo peso molecular, posible duplicidad terapéutica”
Anticoagulación & Fármaco prescrito por vía IM	Tras comprobar que la indicación es anticoagulación y no trombopprofilaxis entonces: “Paciente anticoagulado y medicamento prescrito por vía intramuscular. Valoren otra vía de administración alternativa o tomen las precauciones oportunas”
Ácido acetilsalicílico & edad >75 años	Si no se trata del bolo que hay que administrar tras un SCA o un ictus, entonces: “En pacientes ancianos no se recomienda superar los 160mg/24h, aumento del riesgo de sangrado sin evidencia de una mayor eficacia, valoren ajuste de dosis a 100mg/24h”

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular

I.N.R.: International Normalized Ratio

FA: Fibrilación Auricular

aPPT Tiempo de Tromboplastina Parcial activada

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

FG: Filtración glomerular

Cr: Creatinina

SCA: Síndrome Coronario Agudo

HNF: Heparina No Fraccionada

IM: Intramuscular

Tabla 27. Reglas clínicas definidas para el PI3. TOXIRULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad de tratamientos que producen toxicidad bioquímica/hematológica.

Regla clínica	Recomendación
Ac. Valprórico & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Amilorida & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Amiodarona & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Amitriptilina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Amlodipino & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Captopril & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Carbamazepina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.

Regla clínica	Recomendación
Carboplatino & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Ciclofosfamida & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Ciprofloxacino & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Cisplatino & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Citalopram & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Clomipramina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Clorpromazina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Clortalidona & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Desmopresina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Duloxetina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Enalapril & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Escitalopram & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Flufenazina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Fluoxetina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Fluvoxamina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Furosemida & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Haloperidol & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Hidroclorotiazida & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Imipramina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Indapamida & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Lamotrigina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Levomepromazina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Melfalán & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Metotrexato & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.

Regla clínica	Recomendación
Omeprazol & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Oxcarbamazepina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Oxitocina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Pantoprazol & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Paroxetina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Periciazina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Rifabutina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Sertralina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Torasemida & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Trimetoprim-Sulfametoxazol & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Venlafaxina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Vinblastina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Vincristina & Sodio <125 mmol/L	Paciente con niveles de Na=XXX. Este fármaco puede causar hiponatremia. Valorar alternativas terapéuticas.
Eritropoyetina & IST <20%	Suplementar la terapia con hierro puede reducir los requerimientos de Eritropoyetina.
Eritropoyetina & Hb >13g/dL	Eritropoyetina puede ser causa de aumento de niveles de Hb. Considerar interrupción del tratamiento hasta presentar valores de Hb < 12 g/dL.
Eritropoyetina & Ferritina sérica <100 µg/L	Suplementar la terapia con hierro puede reducir los requerimientos de Eritropoyetina.
Linezolid & Plaquetas <50 X10 ³ /µl	Linezolid puede ser causa de plaquetopenia. Considerar interrupción del tratamiento debido al riesgo de hemorragias e infecciones generalizadas.
Ciclosporina & TG>150 mg/dL	Ciclosporina puede ser causa de aumento en los niveles de triglicéridos. Considerar tratamiento con estatina.
Everolimus & TG>150 mg/dL	Everolimus puede ser causa de aumento en los niveles de triglicéridos. Considerar tratamiento con estatina.
Clozapina & Leucocitos <3 X10 ³ /µl	Clozapina puede ser causa de leucopenia. Considerar interrupción del tratamiento.
Clozapina & Neutrófilos <1,5 X10 ³ /µl	Clozapina puede ser causa de neutropenia. Considerar interrupción del tratamiento.
Clozapina & Eosinófilos <3X10 ³ /µl	Clozapina puede ser causa de eosinopenia. Considerar interrupción del tratamiento.
Clozapina & Plaquetas <50 X10 ³ /µl	Clozapina puede ser causa de plaquetopenia. Considerar interrupción del tratamiento.

Regla clínica	Recomendación
Metotrexato & Bilirrubina >5 mg/dL	Metotrexato puede ser causa de aumento de niveles de bilirrubina. Considerar interrupción del tratamiento.
Metotrexato & Bilirrubina >3 mg/dL y <5 mg/dL	Metotrexato puede ser causa de aumento de los niveles de bilirrubina. Considerar reducir la dosis de metotrexato un 25%.
Metotrexato & AST >180 UI	Metotrexato puede ser causa de aumento de los niveles de AST. Considerar reducir la dosis un 25%.
Eltrombopag & Plaquetas <50X10 ³ /μl	Después de 2 semanas de tratamiento: - Pacientes con PTI: aumentar la dosis en 25mg hasta un máximo de 75mg/día. - Pacientes con trombocitopenia en VHC: aumentar la dosis en 25mg hasta un máximo de 100mg/día.
Eltrombopag & Plaquetas >150X10 ³ /μl	- Tratamiento de trombocitopenia en VHC: considerar suspender tratamiento. - Tratamiento de PTI: considerar suspender tratamiento, sólo si Plaquetas > 250 (10E3/μl). En cualquiera de los dos casos recomendamos aumentar la frecuencia de monitorización de plaquetas a dos veces por semana.
Romiplostim & Plaquetas <50X10 ³ /μl	Aumentar la dosis semanal en 1μ/kg.
Romiplostim & Plaquetas >150X10 ³ /μl	- Plaquetas >150X10 ³ /μldurante dos semanas consecutivas: disminuir la dosis semanal en 1μ/kg. - Plaquetas >250X10 ³ /μl: considerar suspender el tratamiento.
Deferasirox & Ferritina sérica <500μg/L	- Tratamiento de sobrecarga férrica transfusional: considerar suspender el tratamiento. - Tratamiento de síndrome talasémico no dependiente de transfusiones: cuando la ferritina sérica < 300μg/l, considerar suspender el tratamiento.
Deferasirox & Ferritina sérica >2.500μg/L	- Tratamiento de sobrecarga férrica transfusional: Pacientes no controlados con 30 mg/kg (Ferritina sérica > 2.500 μg/l y que no muestre tendencia a disminuir), puede considerarse dosis de hasta 40 mg/kg. - Tratamiento de síndrome talasémico no dependiente de transfusiones: Pacientes no controlados con 10 mg/kg (Ferritina sérica > 2.500 μg/l y que no muestre tendencia a disminuir), pueden considerarse dosis de hasta 20 mg/kg.
Suplementos de potasio & Potasio >6,5 mEq/L	Se recomienda suspender suplementos de potasio.

Na: Sodio
IST: Índice de Saturación de Transferrina
Hb: Hemoglobina
TG: Triglicéridos

AST: Aspartato aminotransferasa
PTI: Púrpura Trombocitopénica idiopática
VHC: Virus de la Hepatitis C

Tabla 28. Reglas clínicas definidas para el PI4. PK-RULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad y eficacia de los tratamientos mediante monitorización farmacocinética.

Regla clínica	Recomendación
Digoxina & Digoxina < 0,5 ng/ml	<p>Rango terapéutico recomendado: IC: 0,5-0,9 ng/mL // FA: 0,8-1,5 (máx 2,0) ng/mL.</p> <p>Momento de extracción de niveles: Valle: antes de la dosis (al menos 8 h después de la dosis anterior para asegurar que ha pasado periodo de distribución).</p> <p>Estado estacionario: 7-10 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la extracción NO se ha realizado correctamente: “El nivel de digoxina= XX ng/mL (dd/mm) no se ha extraído al menos 8 horas post-dosis. Se recomienda solicitar un nuevo control previo a la siguiente dosis.” • Si la extracción SI se ha realizado correctamente: “El nivel de digoxina= XX ng/mL (dd/mm) es infraterapéutico. Valoren si es necesario aumentar la dosis del fármaco.”
Digoxina & Digoxina > 1,5 ng/ml	<p>Rango terapéutico recomendado: IC: 0,5-0,9 ng/mL // FA: 0,8-1,5 (máx 2,0) ng/mL.</p> <p>Momento de extracción de niveles: Valle: antes de la dosis (al menos 8 h después de la dosis anterior para asegurar que ha pasado periodo de distribución).</p> <p>Estado estacionario: 7-10 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la extracción NO se ha realizado correctamente: “El nivel de digoxina= XX ng/mL (dd/mm) no se ha extraído al menos 8 horas post-dosis. Se recomienda solicitar un nuevo control previo a la siguiente dosis.” • Si la extracción SI se ha realizado correctamente: <p>Dosis de carga: “El nivel de digoxina= XX ng/mL (dd/mm) corresponde a la dosis de carga. Se recomienda solicitar un nuevo nivel valle en 5-7 días para conocer nivel estable de la posología prescrita.”.</p> <p>Dosis de mantenimiento en estado estacionario:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 1,5 - 2 ng/mL: “El nivel de digoxina= XX ng/mL (dd/mm) es supraterapéutico. Valoren si es necesario disminuir la dosis del fármaco.”. ○ >2 ng/mL: “El nivel de digoxina= XX ng/mL (dd/mm) es potencialmente tóxico. Valoren si es necesario administrar el fármaco.”
Valproico, ácido & Valproico, ácido < 50 µg/mL	<p>Rango terapéutico: 50-100 µg/mL (en crisis parciales pueden ser necesarios niveles >100 µg/mL, en trastorno bipolar 85-125 µg/mL).</p> <p>Estado estacionario: 7 días.</p>

Regla clínica	Recomendación
	<p>Momento de extracción de niveles: <u>Valle</u>: antes de la dosis matinal preferiblemente. Puesto que hay fluctuaciones diarias, se aconseja extraer siempre a la misma hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si tratamiento concomitante con carbapenem: “El nivel de valproico= XX µg/mL (dd/mm) es infraterapéutico por interacción con XX.El aumento de dosis de valproico no suele compensar ésta. Valoren sustituir el antibiótico o añadir medicación anticomicial adicional”. • Si NO tratamiento concomitante con carbapenem: “El nivel de valproico= XX µg/mL (dd/mm) es infraterapéutico. Valoren si es necesario aumentar la dosis del fármaco.” <p>*Si hipoalbuminemia (<3.5 g/dL): Corregir concentración de valproico $C_{ajustada} = \alpha * C_{observada} / 6.5$: “El nivel de valproico= XX µg/mL (dd/mm) puede no significar infradosificación ya que en situaciones de hipoalbuminemia, aumenta el fármaco libre. Se recomienda ajustar en función de la clínica del paciente.”</p>
Valproico, ácido & Valproico, ácido >100 µg/mL	<p>Rango terapéutico: 50-100 µg/mL (en crisis parciales pueden ser necesarios niveles >100 µg/mL, en trastorno bipolar 85-125 µg/mL).</p> <p>Estado estacionario: 7 días.</p> <p>Momento de extracción de niveles: <u>Valle</u>: antes de la dosis matinal preferiblemente. Puesto que hay fluctuaciones diarias, se aconseja extraer siempre a la misma hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la extracción NO se ha realizado correctamente: “El nivel de valproico= XX µg/ml (dd/mm) no corresponde al valle. Se recomienda solicitar un nuevo control previo a la siguiente dosis.” • Si la extracción SI se ha realizado correctamente: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>101-175 µg/mL</u>: “El nivel de valproico= XX µg/ml(dd/mm) es supraterapéutico. Valoren si es necesario ajustar posología.” ○ <u>>175 µg/mL</u>: “El nivel de valproico= XX µg/mL (dd/mm) tiene un elevado riesgo de neurotoxicidad. Valoren si es necesario retirar el fármaco, al menos temporalmente.”
Carbamazepina & Carbamazepina < 4 µg/mL	<p>Rango terapéutico: 4-12 µg/mL (en monoterapia) y 4-10 µg/mL (en politerapia).</p> <p>Estado estacionario: 2-6 días, una vez estabilizado el fenómeno de autoinducción (2-4 semanas).</p> <p>Momento de extracción de niveles: <u>Valle</u>: antes de la dosis.</p>

Regla clínica	Recomendación
	<p>“El nivel de carbamazepina= XX µg/mL (dd/mm) es infraterapéutico. Valoren si es necesario aumentar la dosis del fármaco.”</p>
<p>Carbamazepina & Carbamazepina > 8 µg/mL</p>	<p>Rango terapéutico: 4-12 µg/mL (en monoterapia) y 4-10 µg/mL (en politerapia).</p> <p>Estado estacionario: 2-6 días, una vez estabilizado el fenómeno de autoinducción (2-4 semanas).</p> <p>Momento de extracción de niveles: <u>Valle</u>: antes de la dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la extracción NO se ha realizado correctamente: “El nivel de carbamazepina= XX µg/mL (dd/mm) no corresponde al valle. Se recomienda solicitar un nuevo control previo a la siguiente dosis.” • Si la extracción SI se ha realizado correctamente: <ul style="list-style-type: none"> ○ En monoterapia >12 µg/mL “El nivel de carbamazepina= XX µg/mL(dd/mm) es supraterapéutico. Valoren si es necesario ajustar posología.” ○ En politerapia >10 µg/mL “El nivel de carbamazepina= XX µg/mL(dd/mm) es supraterapéutico. Valoren si es necesario ajustar posología.” <p>*Tratamiento concomitante con fármacos inductores o lamotrigina & valle >8 µg/mL: “Nivel de carbamazepina= XX µg/mL (dd/mm). En asociación con lamotrigina o antiepilépticos inductores, se recomienda no sobrepasar concentraciones de 8 µg/mL por riesgo de aparición de efectos adversos. Valoren ajuste de posología.”</p>
<p>Oxcarbamazepina & Carbamazepina < 4 µg/mL</p>	<p>“El nivel de carbamazepina= XX µg/mL(dd/mm) es indetectable, porque la técnica de determinación de carbamazepina no puede medir nivel de oxcarbazepina.”</p>
<p>Fenitoína & Fenitoína <10 µg/mL</p>	<p>Rango terapéutico: 10-20 µg/mL (Concentración libre = 1-2 µg/mL).</p> <p>Momento de extracción de niveles: <u>Valle</u>: antes de la dosis. Excepción: extracción post dosis de carga: 2h después de administración IV o 24h después de administración oral.</p> <p>Estado estacionario: se alcanza en 10 días (con dosis carga 2-3 días).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si albúmina >3.5 g/dL, Clcr > 25 mL/min y no terapia concomitante con valproico: “El nivel de fenitoína= XX µg/mL (dd/mm) es infraterapéutico. Valoren si es necesario aumentar la dosis del fármaco.”

Regla clínica	Recomendación
	<ul style="list-style-type: none"> • Si albúmina <3.5 g/dL, Clcr < 25mL/min o terapia concomitante con valproico: debe corregirse la concentración sérica obtenida: <ul style="list-style-type: none"> ✓ $\frac{\text{Albúmina}}{\text{g/dL}}: C_{\text{ajustada}} = (C_{\text{observada}}) / [0.2 * \text{Alb}] + 0.1$ ✓ $\frac{\text{Albúmina} < 3.5 \text{ g/dL} \ \& \ \text{Clcr} < 25 \text{ mL/min}}{\text{g/dL}}: C_{\text{ajustada}} = (C_{\text{observada}}) / [0.1 * \text{Alb}] + 0.1$ ✓ $\frac{\text{Terapia concomitante con Valproico}}{\text{g/dL}}: C_{\text{ajustada}} = [0.1 + (0.001 * C_{\text{valproico}})] * C_{\text{observada}}$ ○ $C_{\text{ajustada}} > 10 \text{ } \mu\text{g/mL}$: “El nivel de fenitoína= XX $\mu\text{g/mL}$ (dd/mm) puede no significar infradosificación ya que en situaciones de hipoalbuminemia/ hipoalbuminemia e insuficiencia renal/ tratamiento concomitante con valproico, aumenta el fármaco libre. Se recomienda ajustar en función de la clínica del paciente.” ○ $C_{\text{ajustada}} < 10 \text{ } \mu\text{g/mL}$: “El nivel de fenitoína= XX $\mu\text{g/mL}$ (dd/mm) es infraterapéutico. Valoren si es necesario aumentar la dosis del fármaco.”
Fenitoína & Fenitoína >20 $\mu\text{g/mL}$	<p>Rango terapéutico: 10-20 $\mu\text{g/mL}$ (Concentración libre = 1-2 $\mu\text{g/mL}$).</p> <p>Momento de extracción de niveles: <u>Valle</u>: antes de la dosis. Excepción: extracción post dosis de carga: 2h después de administración IV o 24h después de administración oral.</p> <p>Estado estacionario: se alcanza en 10 días (con dosis carga 2-3 días).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la extracción NO se ha realizado correctamente: “El nivel de fenitoína= XX $\mu\text{g/mL}$ (dd/mm) no corresponde al valle. Se recomienda solicitar un nuevo control previo a la siguiente dosis.” • Si la extracción SI se ha realizado correctamente: <ul style="list-style-type: none"> ○ 21 - 30 $\mu\text{g/mL}$: “El nivel de fenitoína= XX $\mu\text{g/mL}$(dd/mm) es supraterapéutico. Valoren si es necesario ajustar posología.” ○ <30 $\mu\text{g/mL}$: “El nivel de fenitoína= XX $\mu\text{g/mL}$(dd/mm) tiene un elevado riesgo de neurotoxicidad. Valoren si es necesario retirar el fármaco, al menos temporalmente.”

Regla clínica	Recomendación
Teofilina & Teofilina <5 µg/ml	<p>Rango terapéutico recomendado: 5-15 µg/mL (hasta 20 µg/mL, concentraciones superiores tienen alto riesgo de toxicidad).</p> <p>Momento de extracción de niveles: <u>Valle</u>: antes de la dosis. Excepción: extracción post dosis de carga 30-60 min después de la administración. Puesto que hay fluctuaciones diarias, se aconseja extraer siempre a la misma hora.</p> <p>Estado estacionario: 2-3 días “El nivel de teofilina= XX µg/mL (dd/mm) es infraterapéutico. Valoren si es necesario aumentar la dosis del fármaco.”</p>
Teofilina & Teofilina >20 µg/ml	<p>Rango terapéutico recomendado: 5-15 µg/mL (hasta 20 µg/mL, concentraciones superiores tienen alto riesgo de toxicidad)</p> <p>Momento de extracción de niveles: <u>Valle</u>: antes de la dosis. Excepción: extracción post dosis de carga 30-60 min después de la administración. Puesto que hay fluctuaciones diarias, se aconseja extraer siempre a la misma hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la extracción NO se ha realizado correctamente: “El nivel de teofilina= XX µg/mL (dd/mm) no se ha extraído pre-dosis. Se recomienda solicitar un nuevo control previo a la siguiente dosis.” • Si la extracción SI se ha realizado correctamente: <ul style="list-style-type: none"> ○ 20-25µg/mL: “El nivel de teofilina= XX µg/mL (dd/mm) es supraterapéutico. Valoren si es necesario disminuir la dosis del fármaco.” ○ >25µg /mL: “El nivel de teofilina= XX µg/mL (dd/mm) es potencialmente tóxico. Valoren si es necesario administrar el fármaco.”

IC: Insuficiencia cardiaca

FA: Fibrilación Auricular

Cajustada: Concentración plasmática ajustada

Cobservada: Concentración plasmática observada

IV: Intravenosa

Clcr: Aclaramiento de creatinina

Alb: Albúmina

Inicialmente, todas las reglas fueron incorporadas en HIGEA.

4.2.2 Validación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

4.2.2.1 Verificación del correcto funcionamiento del sistema

Para la verificación del correcto funcionamiento del software, se comprobó que las alertas generadas por el sistema cumplieran con las condiciones descritas en la alerta. Para ello fue necesario consultar para cada alerta generada, los sistemas de información del hospital. Por un lado, se verificaba que el paciente presentaba una prescripción activa del fármaco/s descrito/s en la regla clínica causante de la alerta. Por otro lado, se verificaba que el dato analítico cumplía la condición descrita en la regla clínica, que efectivamente era el último resultado disponible para ese parámetro concreto y que pertenecía al intervalo de las últimas 72 horas.

Una vez confirmado el correcto funcionamiento del sistema, éste fue implantado en la práctica clínica real. Todos los pacientes adultos con tratamiento farmacológico activo en el programa de PEA se incluyeron de forma automática en el sistema. Los farmacéuticos revisaron las alertas generadas por HIGEA diariamente como parte del proceso de validación farmacéutica, y contactaban con el médico prescriptor en los casos oportunos para recomendarle un cambio en el tratamiento.

4.2.2.2 Estudio de validación de las reglas clínicas

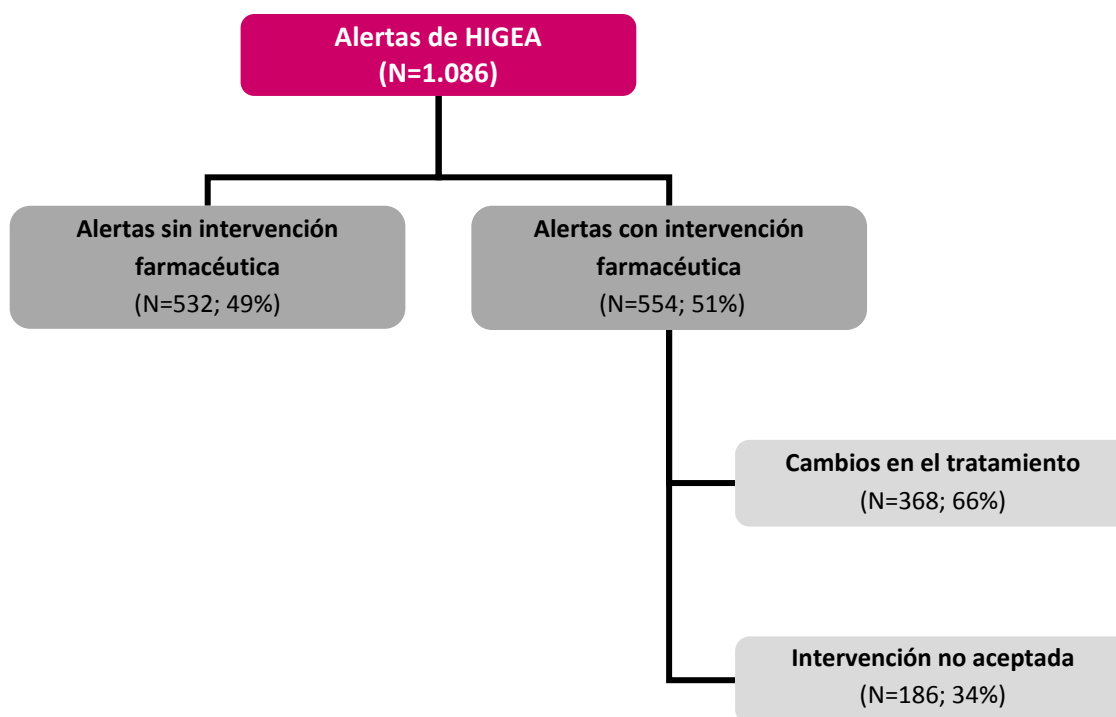
Durante el periodo de estudio, HIGEA generó 1.086 alertas (9 alertas/día laborable) a partir de las reglas clínicas previamente definidas.

Aproximadamente la mitad de las alertas (554/1.086; 51%) supusieron una intervención por parte del farmacéutico con el objetivo de prevenir un posible EAM. De éstas, el 66% (368/554) fueron aceptadas por el médico prescriptor, es decir, generaron un cambio en el tratamiento, previniendo de este modo que el error alcanzase al paciente. De forma global, el 34% del total de alertas generadas resultaron eficaces en la prevención de EAMs.

Las 532 alertas restantes de las 1.086 (49%) no supusieron ninguna intervención, ya que la prescripción se consideró correcta teniendo en cuenta la situación clínica del paciente (ej1. Furosemida & Sodio <125 mmol/L: furosemida puede inducir hiponatremia; sin embargo, se encuentra indicada en pacientes con hiponatremia hipo-osmolar, ej2. Levofloxacino & MDRD-4 <50 mL/min: un paciente con MDRD-4= 30 mL/min y una pauta de levofloxacino de 250 mg/12h se considera correcta en pacientes con una neumonía complicada y se considera un error en pacientes con bronquitis).

La respuesta a las alertas generadas se encuentra reflejada en la **Figura 10**.

Figura 10. Número de alertas y tasa de intervenciones del estudio de validación de las reglas.



4.2.2.2.1 Análisis por programa de intervención

Las alertas generadas derivaban mayoritariamente del PI1. (430/1.086; 39,6%), y del PI2. (395/1.086; 36,4%), seguido del PI3. (212/1.086; 19,5%) y de forma minoritaria del PI4. (49/1.086; 4,5%). El porcentaje de alertas que, tras la intervención del farmacéutico, generaron un cambio en el tratamiento farmacológico del paciente fue: 50,7%, 23,8%, 21,7% y 20,4% para cada uno de los programas de intervención respectivamente.

La distribución de las alertas generadas por programa de intervención, así como la efectividad global de las reglas incorporadas para cada uno de los programas se resumen en la **Tabla 29**.

Tabla 29. Distribución de las alertas generadas por programa de intervención y Valor Predictivo Positivo global de las reglas incorporadas en cada programa.

	Alertas	Alertas con intervención	Cambios de tratamiento generados	VPP
Programa de intervención				
PI1. NEFRORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal.	430	306	218	0,51
PI2. THROMBORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con tratamiento antitrombótico.	395	145	94	0,24
PI3. TOXIRULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad de tratamientos que producen toxicidad bioquímica/hematológica.	212	93	46	0,22
PI4. PK-RULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad y eficacia de los tratamientos mediante monitorización farmacocinética.	49	10	10	0,20

VPP: Valor Predictivo Positivo.

A continuación, presentamos el análisis de las alertas generadas para cada una de las reglas y su VPP, por programa de intervención (Tabla 30, 31, 32 y 33).

Tabla 30. Análisis de las reglas clínicas del programa “NEFRORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal”.

Regla clínica	Aceptadas	Rechazadas	No intervenidas	Alertas	VPP
Aciclovir IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Amoxicilina/ Clavulánico VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Cefepima IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	5	0	0	5	1,00
Ciprofloxacino IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Colchicina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	2	0	0	2	1,00

Regla clínica	Aceptadas	Rechazadas	No intervenidas	Alertas	VPP
Domperidona VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	6	0	0	6	1,00
Flecainida VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Imipenem/ Cilastatina IV & MDRD-4 < 80 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Lormetazepam VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Midazolam VO & MDRD-4 < 10 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Pentoxifilina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Valsartán VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Venlafaxina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	0	0	1	1,00
Amoxicilina/ Clavulánico IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	12	2	1	15	0,80
Gabapentina VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	9	2	2	13	0,69
Metformina VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	2	0	1	3	0,67
Ranitidina VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	39	17	5	61	0,64
Espironolactona VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	3	2	0	5	0,60
Ertapenem IV/IM & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	4	2	1	7	0,57
Ranitidina IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	12	5	5	22	0,55
Meropenem IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	26	16	6	48	0,54
Levofloxacin VO/ IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	33	8	20	61	0,54
Atenolol VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	8	1	6	15	0,53
Alopurinol VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	3	1	2	6	0,50
Cefotaxima IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	1	0	1	2	0,50
Piperaciclina/Tazobactam IV & MDRD-4 < 40 ml/min/1,73 m ²	16	5	12	33	0,48
Fluconazol VO/IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	2	0	3	5	0,40
Levetiracetam VO/IV & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	7	4	7	18	0,39
Hidroxiurea VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	1	1	1	3	0,33

Regla clínica	Aceptadas	Rechazadas	No intervenidas	Alertas	VPP
Risperidona VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	2	4	0	6	0,33
Valganciclovir VO & MDRD-4 < 60 ml/min/1,73 m ²	5	1	11	17	0,29
Escitalopram VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	2	1	4	0,25
Lamivudina VO & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	3	4	5	12	0,25
Acetazolamida VO/IV & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	1	3	2	6	0,17
Duloxetine VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	1	4	1	6	0,17
Cefazolina IV/IM & MDRD-4 < 50 ml/min/1,73 m ²	4	2	19	25	0,16
Bromazepam VO & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	0	1	0	1	0,00
Ciprofloxacino IV & MDRD-4 < 30 ml/min/1,73 m ²	0	1	0	1	0,00
Otras reglas	0	0	12	12	0,00
TOTAL	218	88	124	430	0,51

VO: Vía Oral

IV: Vía Intravenosa

IM: Vía Intramuscular

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

VPP: Valor Predictivo Positivo.

Tabla 31. Análisis de las reglas clínicas del programa “THROMBORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con tratamiento antitrombótico”.

Regla clínica	Aceptadas	Rechazadas	No intervenidas	Alertas	VPP
Rivaroxaban & HBPM	1	0	0	1	1,00
Acenocumarol & INR > 4	10	3	0	13	0,77
Bemiparina & MDRD < 30 mL/min/1,73m ²	6	3	0	9	0,67
Enoxaparina & MDRD < 30 mL/min/1,73m ²	55	21	8	84	0,65
Fondaparinux & MDRD < 50 mL/min/1,73m ²	1	0	1	2	0,50
Bemiparina & Plaquetas < 100 X10 ³ /μL	1	1	3	5	0,20
Ácido acetilsalicílico & edad > 75 años	2	0	8	10	0,20
Enoxaparina & Plaquetas < 100 x10 ³ /μL	8	13	26	47	0,17
HNF & Plaquetas < 100 X10 ³ /μL	1	3	3	7	0,14

Regla clínica	Aceptadas	Rechazadas	No intervenidas	Alertas	VPP
Tromboprofilaxis primaria & Plaquetas <50 x10 ³ /μL	1	1	20	22	0,05
Anticoagulación & Fármaco prescrito por vía IM	8	5	166	179	0,04
Acenocumarol & HBPM & INR >2	0	1	3	4	0,00
Otras reglas	0	0	12	12	0,00
TOTAL	94	51	250	395	0,24

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular
 I.N.R.: International Normalized Ratio
 MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

HNF: Heparina No Fraccionada
 IM: Intramuscular
 VPP: Valor Predictivo Positivo.

Tabla 32. Análisis de las reglas clínicas del programa “TOXIRULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad de tratamientos que producen toxicidad bioquímica/hematológica”.

Regla clínica	Aceptadas	Rechazadas	No intervenidas	Alertas	VPP
Everolimus & TG >150 mg/dL	2	0	0	2	1,00
Haloperidol & Sodio <125 mmol/L	1	0	0	1	1,00
Deferasirox & Ferritina sérica <500 μg/L	4	0	1	5	0,80
Ciprofloxacino & Sodio <125 mmol/L	2	0	1	3	0,67
Hidroclorotiazida & Sodio <125 mmol/L	1	0	1	2	0,50
Eritropoyetina & IST <20%	7	2	11	20	0,35
Linezolid & Plaquetas <50 X10 ³ /μl	2	1	3	6	0,33
Omeprazol & Sodio <125 mmol/L	20	21	23	64	0,31
Pantoprazol & Sodio <125 mmol/L	3	4	7	14	0,21
Enalapril & Sodio <125 mmol/L	2	1	7	10	0,20
Amlodipino & Sodio <125 mmol/L	1	6	5	12	0,08
Furosemida & Sodio <125 mmol/L	1	5	33	39	0,03
Amiodarona & Sodio <125 mmol/L	0	1	1	2	0,00
Carbamazepina & Sodio <125 mmol/L	0	1	0	1	0,00
Desmopresina & Sodio <125 mmol/L	0	1	0	1	0,00
Duloxetina & Sodio <125 mmol/L	0	1	0	1	0,00
Escitalopram & Sodio <125 mmol/L	0	1	1	2	0,00
Sertralina & Sodio <125 mmol/L	0	1	1	2	0,00
Venlafaxina & Sodio <125 mmol/L	0	1	0	1	0,00
Otras reglas	0	0	24	24	0,00
TOTAL	46	47	119	212	0,22

IST: Índice de Saturación de Transferrina
 TG: Triglicéridos
 VPP: Valor Predictivo Positivo

Tabla 33. Análisis de las reglas clínicas del programa “PK-RULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad y eficacia de los tratamientos mediante monitorización farmacocinética”.

Regla clínica	Aceptadas	Rechazadas	No intervenidas	Alertas	VPP
Valproico, ácido & Valproico, ácido <50 µg/mL	4	0	7	11	0,36
Digoxina & Digoxina < 0,5 ng/ml	2	0	5	7	0,29
Digoxina & Digoxina > 1,5 ng/ml	2	0	18	20	0,10
Fenitoína & Fenitoína <10 µg/mL	1	0	2	3	0,33
Teofilina & Teofilina < 5 mcg/ml	1	0	2	3	0,33
Otras reglas	0	0	5	5	0,00
TOTAL	10	0	39	49	0,20

VPP: Valor Predictivo Positivo

Tras el análisis, se definió el paquete final de reglas clínicas que quedó incorporado en la herramienta. Este paquete se constituyó con:

- Reglas clínicas con $VPP \geq 0,03$
- Reglas clínicas para las cuales no se pudo calcular el VPP

De este modo, las reglas que constituyen cada uno de los programas de intervención finales son 198 (Tabla 34).

Tabla 34. Número de reglas clínicas definidas finalmente para cada programa de intervención.

Programa de intervención	N inicial	VPP $\geq 0,03$	VPP no calculado	N final
PI1. NEFRORULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal	110	36	72	108
PI2. Programa de ajuste de la terapia en pacientes anticoagulados/antiagregados	24	11	12	23
PI3. Programa de detección de toxicidades bioquímicas/hematológicas	64	11	45	56
PI4. Programa de monitorización farmacocinética	11	5	6	11
TOTAL	209			198

VPP: Valor Predictivo Positivo.

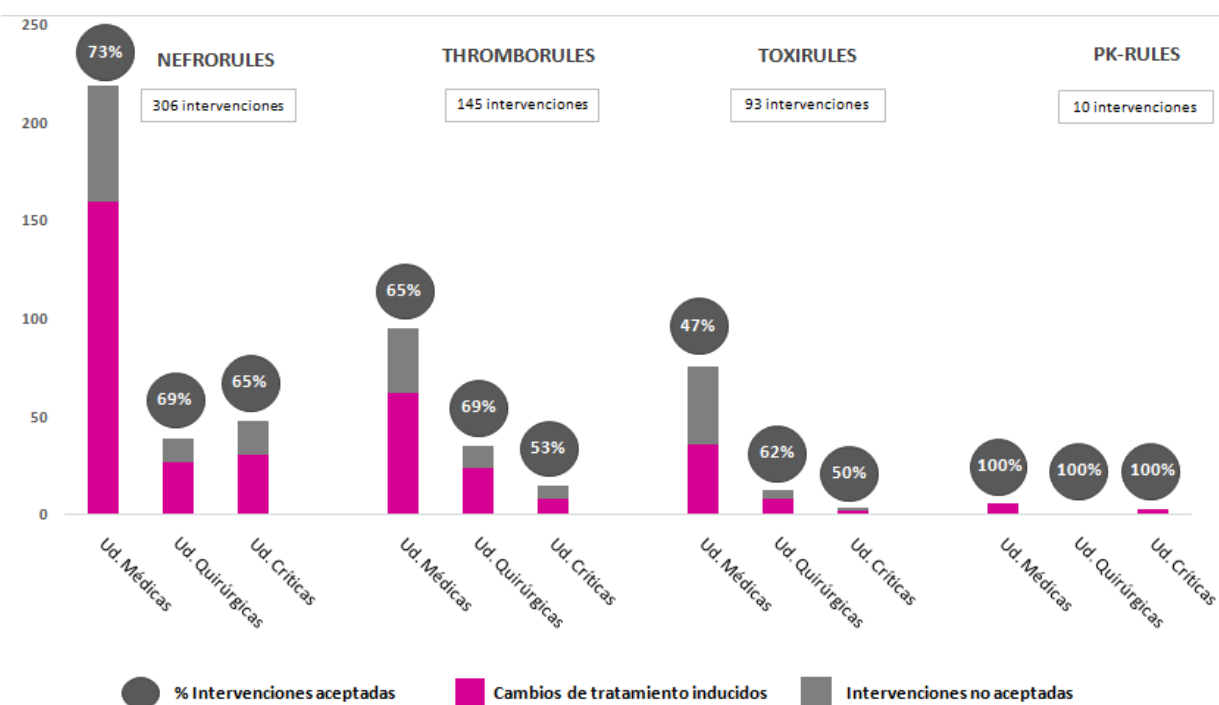
4.2.2.2.2 Análisis por área de conocimiento

Las intervenciones se realizaron en pacientes pertenecientes a unidades médicas en un 71,5%, a unidades quirúrgicas en un 15,9% y a unidades críticas en un 12,6%. El porcentaje de

intervenciones aceptadas fue similar en los tres tipos de unidades: 66,7%, 68,2% y 62,9%, respectivamente.

La siguiente figura muestra el análisis de las intervenciones realizadas en cada tipo de unidad (Gráfico 14).

Gráfico 14. Análisis de las intervenciones realizadas por tipo de unidad y programa de intervención.



4.2.3 Implantación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

La formación necesaria para la correcta utilización del sistema se impartió mediante dos sesiones formativas de 2 horas de duración, que se incluyeron dentro de la programación de las sesiones de investigación del Servicio que tienen lugar todos los viernes a las 08:30.

A partir de este momento la validación farmacéutica de las prescripciones médicas en el SFH del HGUGM se llevó a cabo siguiendo el Nuevo Modelo de Validación Farmacéutica, que combina la validación tradicional y el uso del sistema desarrollado e implantado. Para poder realizar el análisis de este nuevo modelo es necesario garantizar que éste está consolidado en la práctica clínica real, por lo que tras las sesiones formativas se esperó un periodo de seis meses para llevar a cabo la fase post-intervención.

4.3 FASE POST- INTERVENCIÓN: ANÁLISIS DEL NUEVO MODELO DE VALIDACIÓN

Durante el periodo de estudio, 7 farmacéuticos validaron 1.509.949 líneas de prescripción en las que detectaron 1.263 errores con potencial para producir un evento adverso. Esto supone una tasa de detección de errores de 83,6 errores/ 100.000 líneas validadas.

Durante los 6 meses de la fase post, la validación se llevó a cabo por 7 farmacéuticos a tiempo completo y, teniendo en cuenta que en este periodo hubo 176 días laborables, la capacidad de detección de EP ascendió a **1 error/farmacéutico/día**.

Se observa un aumento al doble en la tasa de EP detectados/líneas validadas. Este aumento mostró ser significativo por la prueba de comparación de proporciones (Tabla 35).

Tabla 35. Comparación de la tasa de detección entre los periodos pre y post-intervención.

	Pre-intervención	Post-intervención	p
Número de errores detectados	484	1.263	
Número de líneas validadas	1.163.826	1.509.949	
Nº errores/100.000 líneas	41,6	83,6	<0,001*

*Z=13,32; p <0,001

De los 1.263 errores detectados, el 28% (358/1.263) fueron gracias a las alertas generadas por HIGEA.

4.3.1 Áreas de conocimiento

Al igual que en la fase PRE, prácticamente la totalidad de los errores fueron detectados en áreas médicas (1.030; 82%). Aunque también fueron detectados algunos errores en unidades quirúrgicas (151; 12%) y críticas (82; 6%) (Tabla 36).

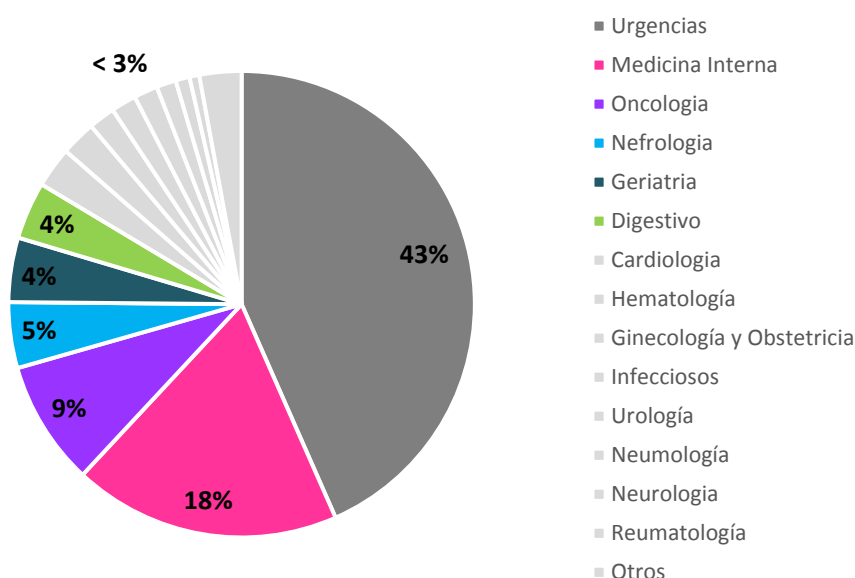
Tabla 36. Comparación de los errores detectados por áreas de conocimiento.

Áreas de conocimiento	PRE-INTERVENCIÓN (n= 484 errores)		POST-INTERVENCIÓN (1.263 errores)		p
	n	%	n	%	
Médicas	450	93	1.030	82	<0,001*
Quirúrgicas	11	2	151	12	<0,001*
Críticas	23	5	82	6	0,171

*p <0,001

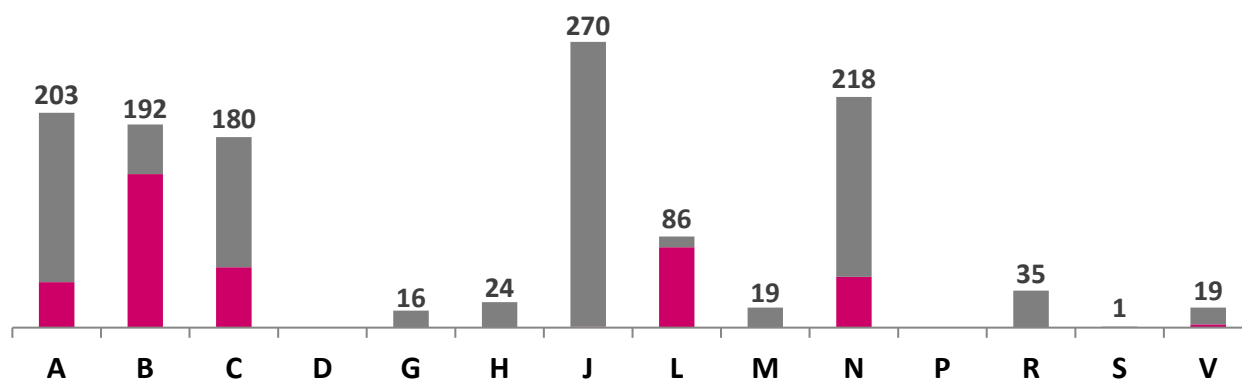
Sin embargo, la distribución de los errores dentro de las áreas médicas cambia con respecto a la fase PRE. En esta fase, los errores mayoritariamente fueron detectados en Urgencias (447; 43%), seguido de Medicina Interna (191; 18%), Oncología (89; 9%), Nefrología (47; 5%), Geriatria (46; 4%) y Digestivo (41; 4%) (**Gráfico 15**).

Gráfico 15. Distribución de los errores dentro de las áreas médicas en la fase post-intervención.



4.3.2 Fármacos implicados

En esta fase, un total de 275 fármacos diferentes se encontraban implicados en los 1.263 errores detectados. Los grupos de fármacos implicados de forma mayoritaria continúan siendo: **grupo J “Antiinfecciosos”** (270 errores; 21%), **grupo N “Terapia relacionada con el sistema nervioso central”** (218 errores; 17%), grupo A “Terapia utilizada para el tratamiento de alteraciones del sistema digestivo y metabolismo” (203 errores; 16%), grupo B “Terapia relacionada con la sangre y órganos hematopoyéticos” (192 errores; 15%) y grupo C “Terapia utilizada para el tratamiento de alteraciones del sistema cardiovascular” (180 errores; 14%) (**Gráfico 16**).

Gráfico 16. Distribución de los errores por grupo farmacológico implicado en la fase post-intervención.

■ nº Errores con Fármacos que NO se consideran de alto riesgo ■ nº Errores con Fármacos del alto riesgo

En comparación con la fase pre-intervención, observamos un incremento en el porcentaje de errores detectados con fármacos de los grupos J, N, A, B y C, siendo sólo estadísticamente significativo el incremento en la proporción de los errores detectados del grupo C. La comparación de la distribución de errores por fármaco implicado según el grupo terapéutico se refleja en la [Tabla 37](#).

Tabla 37. Comparación de los errores detectados por fármaco implicado según el grupo terapéutico.

Grupo Terapéutico	PRE-INTERVENCIÓN (484 errores)		POST-INTERVENCIÓN (1.263 errores)		p
	n	%	n	%	
A	61	12,6	203	16,1	0,070
B	68	14,0	192	15,2	0,545
C	38	7,8	180	14,2	0,000*
D	1	0,2	0	0	0,106
G	7	1,4	16	1,3	0,768
H	11	2,3	24	1,9	0,619
J	85	17,6	270	21,4	0,076
L	71	14,7	86	6,8	0,000
M	13	2,7	19	1,5	0,099
N	74	15,3	218	17,2	0,323
P	1	0,2	0	0	0,106
R	26	5,4	35	2,8	0,008
S	0	0	1	0,1	0,536
V	28	5,8	1	1,5	0,000

*p <0,001

Al igual que en la fase pre, en un elevado número de errores el fármaco implicado era de alto riesgo según el ISMP. Exactamente 373 errores estaban relacionados con este tipo de fármacos, lo que supone el 30% del total de los errores. Se trataba de los fármacos recogidos en la [Tabla 38](#).

Tabla 38. Fármacos de alto riesgo implicados en los errores de la fase post-intervención.

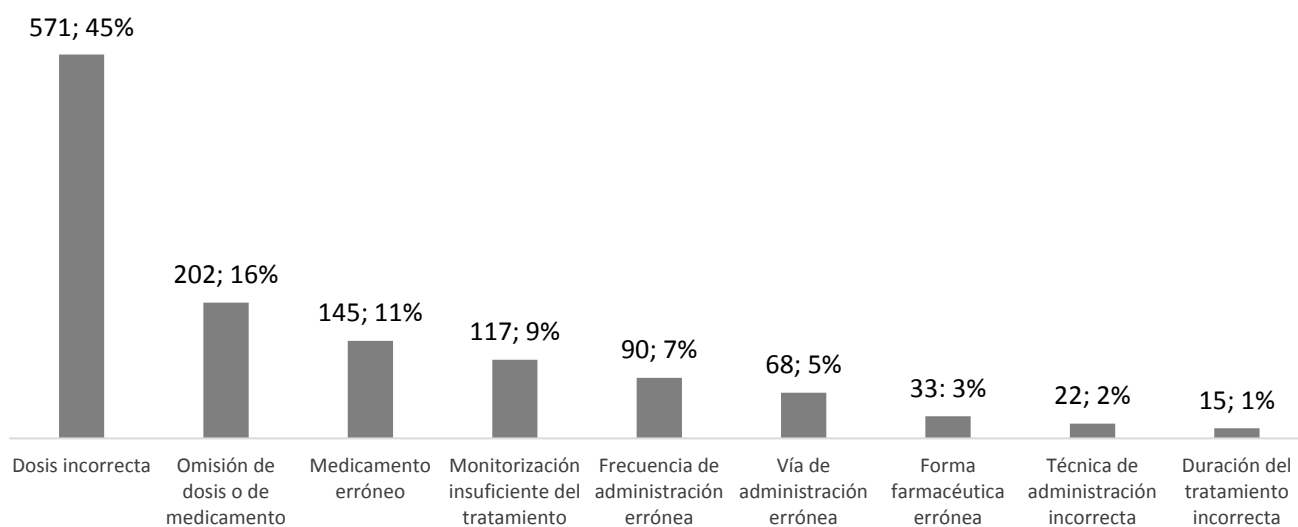
Grupo terapéutico	Fármaco	Nº Errores
A	Insulina	31
	Tiamina	1
	Metformina	6
	Glipizida	1
	Repaglinida	1
	Cloruro potásico	2
	Fosfato potásico	1
B	Acenocumarol	31
	Dabigatrán	2
	Apixabán	3
	Ticagrelor	91
	Iloprost	1
	Enoxaparina	1
	Bemiparina	11
	Fondaparinux	2
	Heparina No Fraccionada	3
C	Digoxina	50
	Amiodarona	3
	Dronedarona	1
	Flecainida	1
	Levosimendan	1
	Noradrenalina	1
J	Anfotericina B liposomal	1
L	Anagrelida	1
	Anastrozol	1
	Asparraginas	1
	Axitinib	2
	Bevacizumab	2
	Bortezomib	1
	Busulfán	1
	Capecitabina	4
	Carboplatino	4
	Cetuximab	3
	Ciclofosfamida	2
	Cisplatino	2
	Dacarbazina	1
	Everolimus	2
	Fluorouracilo	6
	Gemcitabina	1
	Hidroxiurea	2

Grupo terapéutico	Fármaco	Nº Errores
N	Ifosfamida	1
	Letrozol	1
	Mifamurtide	1
	Metotrexato	8
	Nelarabina	1
	Nilotinib	1
	Oxaliplatino	5
	Paclitaxel	4
	Panitumumab	1
	Pertuzumab	1
	Tamoxifeno	1
	Tiotepa	2
	Trifluridina	1
	Trastuzumab	11
	Vindesina	1
V	Buprenorfina	3
	Fentanilo	13
	Lidocaína	2
	Metadona	5
	Morfina	15
	Oxicodona	4
	Petidina	3
	Tramadol	3
Nutrición parenteral		3

4.3.3 Tipos de errores

Los tipos de errores detectados en la fase post-intervención fueron los siguientes ([Gráfico17](#)):

Gráfico 17. Distribución de los tipos de errores detectados en la fase post-intervención.



El tipo de error detectado de forma mayoritaria es “dosis incorrecta” (571; 45%), siendo mayoritarias dentro de éstas las sobredosificaciones (473/571) con respecto a las infradosificaciones (98/571).

En comparación con la fase pre-intervención la distribución del tipo de errores se presenta en la **Tabla 39**.

Tabla 39. Comparación de los tipos de errores detectados.

Tipo de error	PRE-INTERVENCIÓN (484 errores)		POST-INTERVENCIÓN (1.263 errores)		p
	n	%	n	%	
Dosis incorrecta	197	40,7	571	45,2	0,089
Omisión de dosis o de medicamento	90	18,6	202	16,0	0,192
Medicamento erróneo	67	13,8	145	11,5	0,176
Monitorización insuficiente del tratamiento	3	0,6	117	9,3	<0,001*
Frecuencia de administración errónea	54	11,2	90	7,1	0,006
Vía de administración errónea	31	6,4	68	5,4	0,409
Forma farmacéutica errónea	33	6,8	33	2,6	<0,001*
Técnica de administración incorrecta	0	0	22	1,7	0,003
Duración del tratamiento incorrecta	7	1,5	15	1,2	0,664
Otros	2	0,4	0	0	0,022

*p <0,001

4.3.4 Gravedad potencial del error

4.3.4.1 Asignación de la gravedad potencial del error

Los farmacéuticos notificadores consideraron que el 34,9% de los errores presentaban una gravedad potencial menor, el 59,9% una gravedad moderada, el 4,7% una gravedad seria y el 0,6% una gravedad catastrófica (**Gráfico 18**). El evaluador 1 consideró que el 22,1% de los errores presentaban una gravedad menor, el 70,9% una gravedad moderada, el 6,6% seria y el 0,5% catastrófica (**Gráfico 19**). El evaluador 2 consideró que el 46,0% de los errores presentaban una gravedad potencial menor, el 51,4% una gravedad moderada, el 2,6% seria y ninguno una gravedad catastrófica (**Gráfico 20**). El evaluador 3 consideró que el 43,9% de los errores presentaban una gravedad menor, el 52,6% una gravedad moderada, el 3,5% seria y ninguno

una gravedad catastrófica (**Gráfico 21**). Ningún evaluador consideró que hubiese errores de gravedad nula.

Gráfico 18. Asignación de la gravedad por el Notificador en la fase post-intervención.

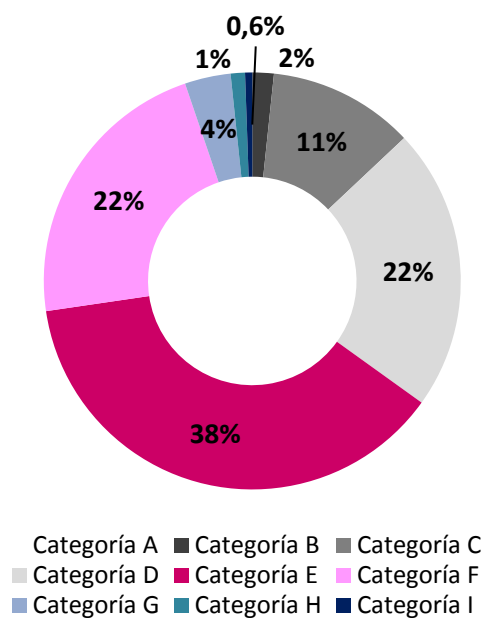


Gráfico 19. Asignación de la gravedad por el Evaluador 1 en la fase post-intervención.

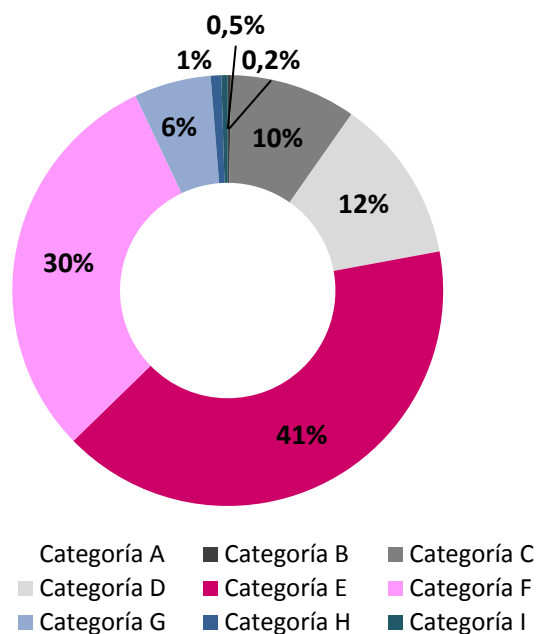


Gráfico 20. Asignación de la gravedad por el Evaluador 2 en la fase post-intervención.

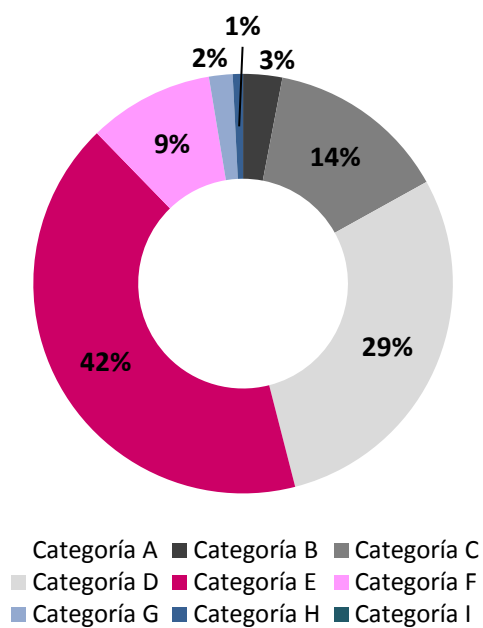
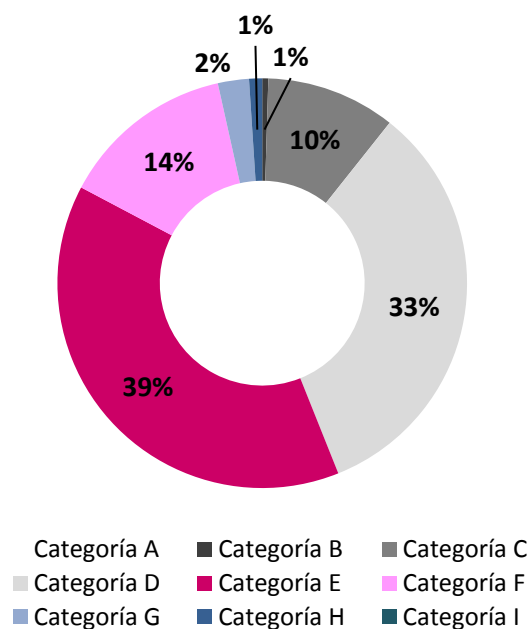


Gráfico 21. Asignación de la gravedad por el Evaluador 3 en la fase post-intervención.



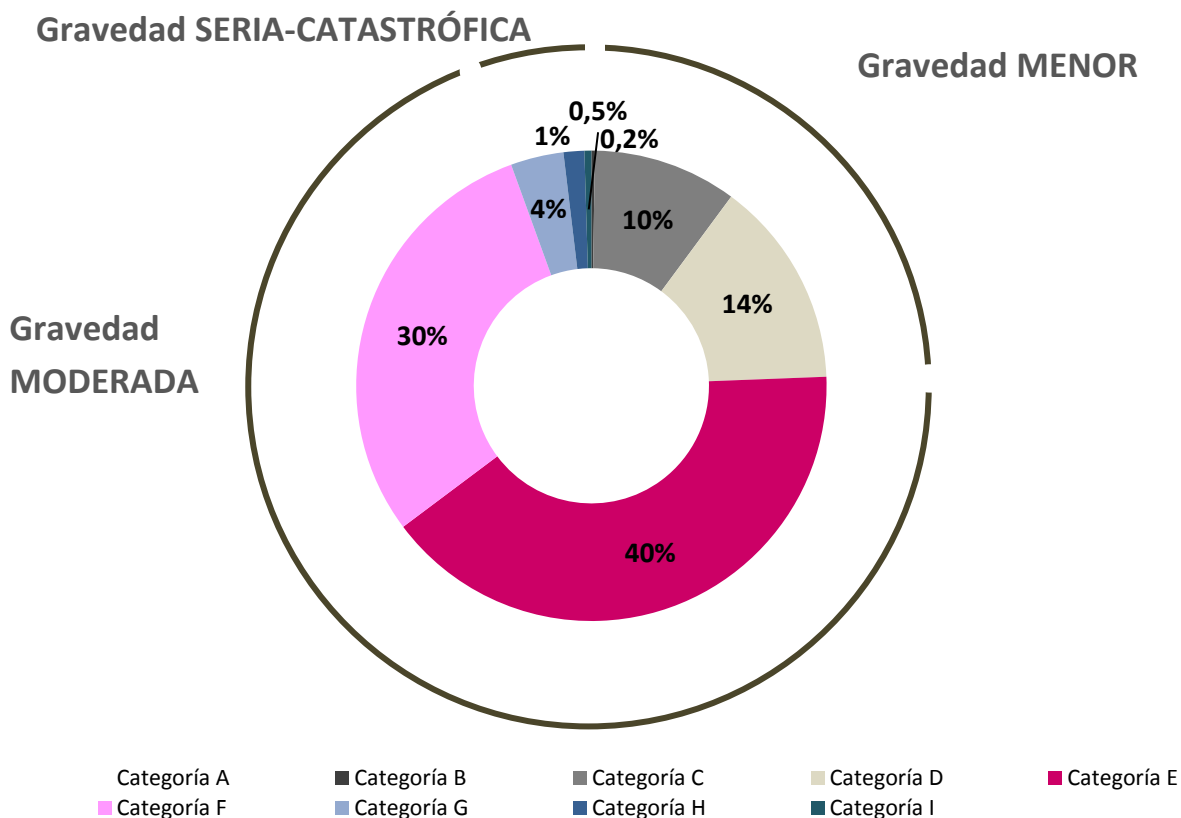
La concordancia global entre los evaluadores y el notificador fue moderada/buena para asignación de la gravedad ($\kappa = 0,42-0,64$) (Tabla 40):

Tabla 40. Concordancia entre evaluadores en la asignación de la gravedad potencial de los errores de la fase post-intervención.

Evaluadores	Concordancia	Concordancia esperada	Kappa	Std. Err	Z	p
Evaluador 1 vs 2	76,65%	52,53%	0,5081	0,0178	28,51	0,0000
Evaluador 1 vs 3	81,77%	54,37%	0,6004	0,0188	31,97	0,0000
Evaluador 1 vs Notificador	83,62%	54,09%	0,6432	0,0194	33,10	0,0000
Evaluador 2 vs 3	86,29%	58,88%	0,6665	0,0205	32,50	0,0000
Evaluador 2 vs Notificador	73,63%	54,46%	0,4208	0,0194	21,65	0,0000
Evaluador 3 vs Notificador	79,95%	55,77%	0,5467	0,0201	27,26	0,0000

El equipo constituido por tres farmacéuticos independientes concluyeron, por consenso, que el 24,4% (308 casos) de los errores presentaban una gravedad menor, el 70,1% (885 casos) gravedad moderada, el 5,1% (64 casos) seria y el 0,5% (6 casos) catastrófica. Ningún error fue considerado de gravedad nula (Gráfico 22).

Gráfico 22. Asignación de la gravedad potencial de los errores por consenso en la fase post-intervención.



Como ya hemos comentado, se observa un aumento en tasa de detección de errores con el nuevo modelo de validación con respecto al modelo tradicional. Cabe destacar además, que los errores detectados en esta fase habrían derivado en EAMs de mayor gravedad, como se observa en la [Tabla 41](#).

Tabla 41. Tasa de errores detectados en cada categoría de gravedad en los dos periodos de estudio.

GRAVEDAD		PRE-INTERVENCIÓN (484 errores)		POST-INTERVENCIÓN (1.263 errores)		p
		n	%	n	%	
MENOR	Categoría B	5	1,0	3	0,2	0,028
	Categoría C	53	11,0	125	9,9	0,515
	Categoría D	117	24,2	180	14,3	<0,001*
MODERADA	Categoría E	193	39,9	510	40,4	0,848
	Categoría F	93	19,2	375	29,7	<0,001*
SERIA	Categoría G	18	3,7	46	3,6	0,939
	Categoría H	5	1,0	18	1,4	0,520
CATASTRÓFICA	Categoría I		0,0	6	0,5	0,129

*p < 0,001

El incremento observado en la tasa de detección de errores de gravedad moderada resultó ser estadísticamente significativo.

4.3.4.2 Relación entre la gravedad y el tipo de fármaco implicado

Al igual que en la fase pre-intervención, la proporción de errores con gravedad moderada-catastrófica fue mayor en los errores producidos por fármacos clasificados como de alto riesgo según el ISMP con respecto al grupo de fármacos que no se consideran de alto riesgo ([Tabla 42](#)).

El test chi-cuadrado mostró una asociación significativa entre los fármacos de alto riesgo implicados en los errores detectados y una gravedad potencial mayor (116,17; p=0,000).

Tabla 42. Distribución de los errores en función de la gravedad y el tipo de fármaco implicado en la fase post-intervención.

	MENOR (B, C, D)	MODERADA (E, F)	SERIA/CATASTRÓFICA (G, H, I)
Fármacos de alto riesgo	33 (8,8%)	292* (77,9%)	50* (13,3%)
Fármacos que no son de alto riesgo	275* (31%)	593 (66,8%)	20 (2,3%)

*p<0,001

Se observó asociación estadísticamente significativa en los errores de mayor gravedad y los fármacos pertenecientes a los grupos: B “Sangre y órganos hematopoyéticos” (183; 95,8%), J “Antiinfecciosos” (243; 90%) y L “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” (74; 88,1%). Del mismo modo la asociación resultó ser estadísticamente significativa para los errores de menor gravedad y los fármacos pertenecientes a los grupos: A “Sistema digestivo y metabolismo” (113; 55,7%), M “Sistema musculoesquelético” (9; 47,4%) y N “Sistema nervioso” (76; 34,9%) (Tabla 43).

Estas asociaciones resultaron ser significativas según la prueba chi-cuadrado (264,7; $p < 0,001$).

Tabla 43. Distribución de los errores en función del grupo terapéutico y la gravedad en la fase post-intervención.

	MENOR (B, C, D)	MODERADA (E, F)	SERIA/CATASTRÓFICA (G, H, I)
A. Sistema digestivo y Metabolismo	113* (55,7%)	90 (44,3%)	0
B. Sangre y Órganos hematopoyéticos	8 (4,2%)	156* (81,7%)	27* (14,1%)
C. Sistema cardiovascular	39 (21,7%)	134 (74,4%)	7 (3,9%)
D. Medicamentos dermatológicos	0	0	0
G. Aparato genitourinario y Hormonas sexuales	2 (12,5%)	14 (87,5%)	0
H. Preparados hormonales sistémicos	4 (16,7%)	20 (83,3%)	0
J. Antiinfecciosos en general para uso sistémico	27 (10,0%)	233* (86,3%)	10* (3,7%)
L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	10 (11,9%)	60* (71,4%)	14* (16,7%)
M. Sistema musculoesquelético	9* (47,4%)	10 (52,6%)	0
N. Sistema nervioso	76* (34,9%)	131 (60,1%)	11 (5,0%)
P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0	0	0
R. Sistema respiratorio	12 (34,3%)	22 (62,9%)	1 (2,9%)
S. Órganos de los sentidos	1 (100%)	0	0
V. Varios	7 (31,8%)	15 (68,2%)	0
TOTAL	308	885	70

* $p < 0,001$

4.3.4.3 Relación entre la gravedad y el tipo de error

La **Tabla 44** muestra la distribución de los tipos de errores en función de la gravedad asignada por consenso.

Tabla 44. Distribución de los tipos errores en función de la gravedad en la fase post-intervención.

		MENOR (B, C, D)	MODERADA (E, F)	SERIA (G, H)	CATASTRÓ- FICA (I)
Dosis incorrecta:	571				
• Dosis mayor	473	114	333	21	5
• Dosis menor	98	18	77	3	0
Omisión de dosis o de medicamento	202	34	167	1	0
Medicamento erróneo:	145				
• Medicamento innecesario	13	1	12	0	0
• Medicamento no indicado	33	15	15	3	0
• Alergia previa	9	1	0	8*	0
• Interacción medicamento- medicamento	27	1	26	0	0
	42	11	31	0	0
• Duplicidad terapéutica	13	1	11	0	1
• Medicamento inapropiado para el paciente	8	0	8	0	0
• Medicamento contraindicado					
Monitorización insuficiente del tratamiento	117	2	89*	26*	0
Frecuencia de administración errónea	90	22	67	1	0
Forma farmacéutica errónea	33	25	8	0	0
Vía de administración errónea	68	46	22	0	0
Duración del tratamiento incorrecta	15	4	11	0	0
Técnica de administración incorrecta	22	13	9	0	0
TOTAL	1263	308 (24,4%)	886 (70,2%)	63 (4,9%)	6 (0,5%)

*p<0,001

El test chi-cuadrado mostró que los errores con una gravedad estadísticamente significativa menor fueron: forma farmacéutica errónea, vía de administración errónea y técnica de administración errónea; y aquellos de mayor gravedad: alergia previa y monitorización insuficiente del tratamiento (390,90; p<0,001).

4.3.5 Probabilidad del error de causar daño al paciente

4.3.5.1 Asignación de la probabilidad del error de causar daño al paciente

El evaluador 1 consideró que el 58,3% de los errores presentaban una probabilidad nula/muy baja/baja de causar daño al paciente y el 41,7% restante una probabilidad media/alta de causar daño (Gráfico 23). El evaluador 2 consideró que el 63,2% de los errores presentaban una probabilidad nula/muy baja/baja de causar daño al paciente y el 36,8% restante una probabilidad media/alta de causar daño (Gráfico 24). Por su parte, el evaluador 3 consideró que el 65,1% de los errores presentaban una probabilidad nula/muy baja/baja de causar daño al paciente y el 34,9% restante una probabilidad media/alta de causar daño (Gráfico 25). Ningún evaluador asignó a ninguno de los errores una probabilidad de 1.

Gráfico 23. Asignación de la PAE por el Evaluador 1 en la fase post-intervención.

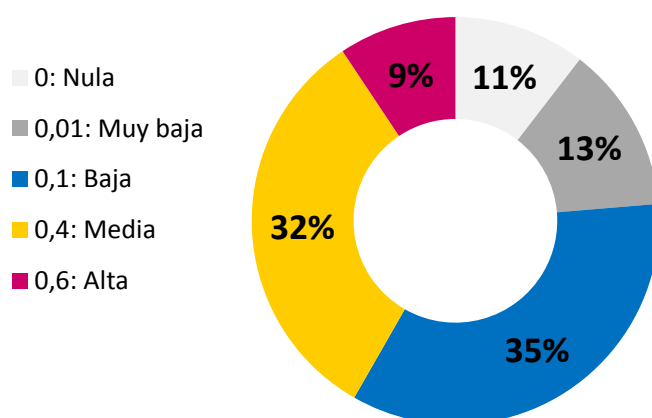


Gráfico 24. Asignación de la PAE por el Evaluador 2 en la fase post-intervención.

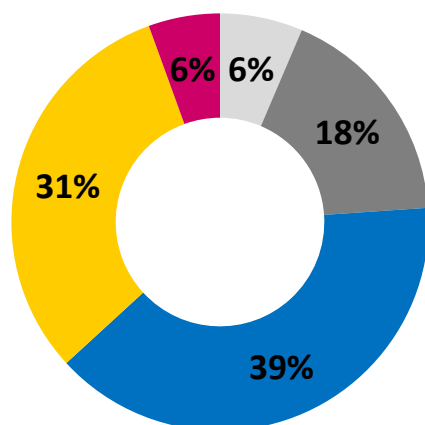
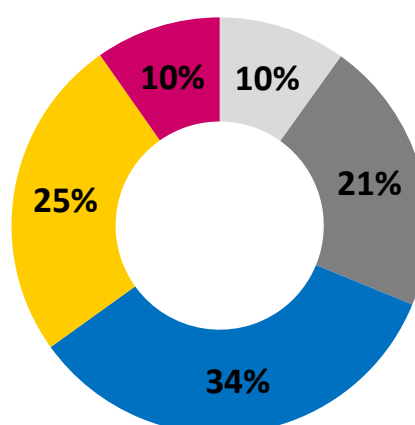


Gráfico 25. Asignación de la PAE por el Evaluador 3 en la fase post-intervención.



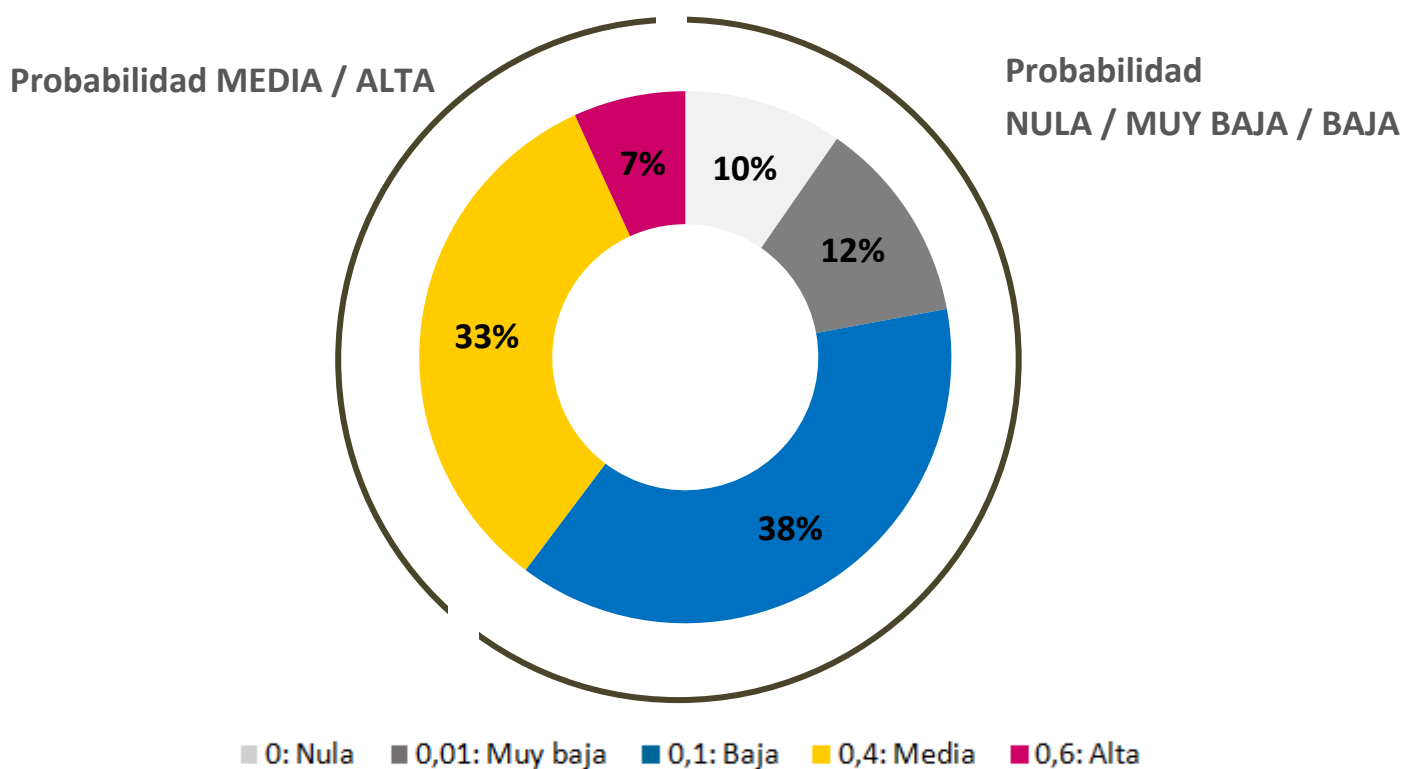
La concordancia global entre los evaluadores fue moderada/buena para la asignación de la PAE (kappa = 0,55-0,69) (Tabla 45).

Tabla 45. Concordancia entre los evaluadores en la asignación de la PAE en la fase post-intervención.

Evaluadores	Concordancia	Concordancia esperada	Kappa	Std. Err	Z	p
Evaluador 1 vs 2	85,45%	52,52%	0,6935	0,0186	37,22	0,0000
Evaluador 1 vs 3	83,33%	48,98%	0,6731	0,0184	36,63	0,0000
Evaluador 2 vs 3	78,04%	51,48%	0,5474	0,0187	29,32	0,0000

El equipo constituido por tres farmacéuticos independientes concluyeron, por consenso, que el 60,3% (761 casos) de los errores presentaban una probabilidad nula/muy baja/baja de producir un daño al paciente en ausencia de nuestra intervención, y el 39,7% (502 casos) una probabilidad media/alta de producir un daño al paciente (Gráfico 26).

Gráfico 26. Asignación de la PAE por consenso en la fase post-intervención.



En comparación con la fase pre-intervención observamos que los errores detectados en la fase post-intervención presentan una PAE mayor (Tabla 46).

Tabla 46. Tasa de errores detectados en cada categoría de PAE en los dos periodos de estudio.

PAE	FASE PRE-INTERVENCIÓN (484 errores)		FASE POST-INTERVENCIÓN (1.263 errores)		p
	n	%	n	%	
Nula: 0	151	31,2	122	9,7	<0,001
Muy baja: 0,01	106	21,9	157	12,4	<0,001
Baja: 0,1	120	24,8	482	38,2	<0,001
Media: 0,4	37	7,6	416	32,9	<0,001
Alta: 0,6	70	14,5	86	6,8	<0,001

4.3.5.2 Relación entre la PAE y el fármaco implicado

Del mismo modo que lo observado en la fase pre-intervención, la proporción de errores con PAE media/alta fue mayor en los errores producidos por fármacos clasificados como de alto riesgo según el ISMP con respecto al grupo de fármacos que no se consideran de alto riesgo (Tabla 47).

El test chi-cuadrado mostró una asociación significativa entre los fármacos de alto riesgo implicados en los errores detectados y una PAE mayor (495,88; $p<0,001$).

Tabla 47. Distribución de los errores en función del fármaco implicado y la PAE en la fase post-intervención.

	NULA-BAJA (0, 0,01, 0,1)	MEDIA-ALTA (0,4, 0,6)
Fármacos de alto riesgo	49 (13,1%)	326* (86,9%)
Fármacos que no son de alto riesgo	712 (80,2%)	176 (19,8%)

* $p<0,001$

La tasa de errores con PAE media-alta fue mayor en los errores producidos por fármacos de los grupos: B “Sangre y Órganos hematopoyéticos” (89,5%) y L “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” (85,7%). Por otro lado, la tasa de errores con PAE nula-baja fue mayor en los errores producidos por fármacos de los grupos: A “Sistema digestivo y metabolismo” (77,3%), M “Sistema musculoesquelético” (78,9%), N “Sistema Nervioso” (72,9%) y J “Antiinfecciosos en general para uso sistémico” (71,1%) (Tabla 48)

Estas asociaciones resultaron ser significativas según la prueba chi-cuadrado (377,4; $p<0,001$).

Tabla 48. Distribución de los errores en función del grupo terapéutico y la PAE en la fase post-intervención.

GRUPO TERAPÉUTICO ATC	NULA/BAJA (0, 0,01, 0,1)	MEDIA/ALTA (0,4, 0,6)
A. Sistema digestivo y Metabolismo	157* (77,3%)	46 (22,7%)
B. Sangre y Órganos hematopoyéticos	20 (10,5%)	171* (89,5%)
C. Sistema cardiovascular	113 (62,8%)	67 (37,2%)
D. Medicamentos dermatológicos	0	0
G. Aparato genitourinario y Hormonas sexuales	16 (100%)	0
H. Preparados hormonales sistémicos	24 (100%)	0
J. Antiinfecciosos en general para uso sistémico	192* (71,1%)	78 (28,9%)
L. Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	12 (14,3%)	72* (85,7%)
M. Sistema musculoesquelético	15* (78,9%)	4 (21,1%)
N. Sistema nervioso	159* (72,9%)	59 (27,1%)
P. Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0	0
R. Sistema respiratorio	33 (94,3%)	2 (5,7%)
S. Órganos de los sentidos	1 (100%)	0
V. Varios	19 (86,4%)	3 (13,6%)
TOTAL	761 (60,3%)	502 (39,7%)

*p<0,001

4.3.6 Errores detectados

En la siguiente tabla mostramos algunos ejemplos de errores detectados en este periodo tras la asignación de la gravedad y la PAE (**Tabla 49**):

Tabla 49. Ejemplos de errores de prescripción detectados en la fase post-intervención y la asignación de gravedad potencial y PAE.

Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Tipo de error	Descripción	Gravedad	PAE
84	Hombre	Paciente con IC descompensada	Monitorización insuficiente del tratamiento	Falta de revisión clínica: Paciente con Acenocumarol 3 mg/24h. El primer día de ingreso presenta INR=6,78. El farmacéutico avisa al médico para que proceda a suspender temporalmente el fármaco.	G	0,6
80	Hombre	Paciente con colitis ulcerosa que ingresa por un brote moderado-grave	Monitorización insuficiente del tratamiento	Plaquetopenia inducida por heparina (PIH): Paciente en tratamiento con Enoxaparina 20 mg/24h que ha experimentado una reducción significativa del número de plaquetas desde el inicio del tratamiento (223 a 95 X10E3/ μ L). Se recomienda suspender el tratamiento en caso de confirmar la PIH.	G	0,6
91	Mujer	Posible infección respiratoria no consolidativa	Dosis incorrecta	Sobredosificación con Levofloxacino: Paciente con FG=22 mL/min y tratamiento con Levofloxacino 500 mg/24h. Se recomienda ajuste posológico al médico que cambia el	F	0,1

Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Tipo de error	Descripción	Gravedad	PAE
				tratamiento a 250mg/24h.		
77	Mujer	Neumonía por SAMR comunitario	Monitorización insuficiente de tratamiento	Plaquetopenia inducida por Linezolid: La paciente presenta plaquetopenia (Plaquetas=57 X10E3/ μ L) y tratamiento con Linezolid. Se recomienda valorar otras alternativas y el médico decide cambiar tratamiento a Vancomicina y Amikacina	G	0,4
89	Mujer	Ingreso programado por fractura subcapital de fémur izquierdo para actitud quirúrgica	Monitorización Insuficiente de tratamiento	Hiponatremia inducida por Omeprazol: Paciente con niveles de Na=119 y tratamiento con Omeprazol 40 mg/iv. Este fármaco puede causar hiponatremia, por lo que proponemos al médico valorar cambio a Ranitidina.	E	0,1

IC: Insuficiencia Cardiaca
 INR: International Normalized Ratio
 FG: Filtración Glomerular

PIH: Plaquetopenia inducida por Heparina
 SAMR: Staphylococcus aureus Meticilin-resistente

4.3.7 Análisis económico

4.3.7.1 Análisis del coste evitado

En el análisis de costes evitados, sólo se tuvieron en cuenta aquellos errores de gravedad igual o superior a F, por ser éstos los que producen un ingreso o prolongación de la estancia

hospitalaria y por este motivo serán los que con mayor seguridad supongan un coste extra para el Sistema Sanitario.

De los 445 errores que se tuvieron en cuenta para el análisis del coste evitado, el 19,3% (86 casos) presentaban una PAE de 0,6, el 65,6% (292 casos) una PAE de 0,4, el 14,4% (64 casos) una PAE de 0,1, el 0,5% (2 casos) una PAE del 0,01 y el 0,2% (1 caso) una PAE de 0.

Estos resultados suponen un coste evitado de 1.179.161€.

4.3.7.2 Análisis de la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica

Para el análisis de la rentabilidad se tuvo en cuenta que la validación de los tratamientos se llevó a cabo por 7 farmacéuticos a tiempo completo durante los 6 meses de duración del estudio. La **Tabla 50** muestra el análisis realizado.

Tabla 50. Análisis de la rentabilidad del proceso con el nuevo modelo de validación farmacéutica.

Coste evitado (€)	1.179.161
Beneficio total (€)	1.179.161
Beneficio neto* (€)	981.866
Ratio Beneficio /coste	5,9

*Teniendo en cuenta el coste invertido en un Facultativo Especialista de Área durante el periodo de estudio: 28.185€. En el estudio participaron 7 farmacéuticos: 28.185€ x 7 = 197.295€. Beneficio neto = 1.179.161 – 197.295. Ratio Beneficio/Coste = 1.179.161/197.295

El análisis muestra que por cada 1€ invertido en el sueldo de un farmacéutico, éste consigue un ahorro de 5,9€ gracias al nuevo modelo de validación farmacéutica.

4.3.7.3 Retorno de la inversión del desarrollo de la tecnología

En este caso tuvimos en cuenta sólo el coste evitado derivado de la detección de los errores alertados por el SSDC.

HIGEA nos permitió detectar 358 errores, que suponen el 28% del total de los errores detectados. Al 42% de estos errores (151) se les asignó una gravedad potencial de categoría mayor o igual a F.

De estos 151 errores que se tuvieron en cuenta para el análisis del coste evitado, el 19,9% (30 casos) presentaban una PAE de 0,6, el 58,9% (89 casos) una PAE de 0,4 y el 21,2% (32 casos) una PAE de 0,1.

El análisis realizado se muestra en la **Tabla 51**.

Tabla 51. Análisis del retorno de la inversión del desarrollo e implantación de la tecnología.

Coste evitado (€)	383.116
Beneficio neto* (€)	303.116
Retorno de la inversión (%)	380

*Teniendo en cuenta que el desarrollo e implantación de la tecnología ha supuesto una inversión de 80.000 euros, destinados mayoritariamente a la contratación de una empresa informática externa que llevara a cabo el desarrollo de la misma, el beneficio neto es =383.116(coste evitado) – 80.000 (precio de la tecnología) = 303.116 euros.

Los resultados muestran que por cada euro invertido en la tecnología, conseguimos un beneficio de 3,8 euros.

4.4 Difusión de resultados y transferencia de la tecnología

4.4.1 Publicación de los resultados

En la **Tabla 52** presentamos los indicadores de investigación, resultado de la difusión de los resultados del presente trabajo.

Tabla 52. Indicadores de investigación resultado de la difusión de los resultados del presente trabajo.

Indicadores de investigación	n
Número de publicaciones científicas	1
Comunicaciones presentadas a congresos	8
Comunicaciones orales presentadas a congresos	2
Registros de propiedad intelectual ¹	2
Premios concedidos ²	2

¹Registros de propiedad intelectual

- “NEFRO-RULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal”. Sara Ibáñez García, Maria Angeles Goicoechea Diezhandino, Jose Luño Fernández, Eduardo Verde Moreno, Maria Luisa Martín Barbero, Carmen Rodríguez González, Ana Herranz Alonso, María Sanjurjo Sáez. Nº de registro: 09-RTPI-09231.5/2015

- “THROMBO-RULES: Reglas clínicas para aumentar la seguridad del tratamiento en pacientes antiagregados/anticoagulados”. Sara Ibáñez García, Ana de Lorenzo Pinto, Ana María Rodríguez Huerta, Ana Herranz Alonso, María Sanjurjo Sáez. Nº de registro: PENDIENTE

²Premios

- “Development of an advanced clinical decision support system on medication safety”. Sara Ibáñez-García, Ana Herranz-Alonso, Jose Luis de la Rosa, Carmen Guadalupe Rodríguez-González, Maria Luisa Martín-Barbero, and María Sanjurjo-Sáez. Premio al mejor proyecto de innovación en las Jornadas de investigación del Instituto de Investigación del HGUGM 2015.
- “Proyecto ANDARES”. Tercer premio del programa Healthstart organizado por la Fundación para el Conocimiento madri+d y la Plataforma de Innovación en Tecnologías Médicas y Sanitarias, promovido por el Instituto de Salud Carlos III (ITEMAS).

4.4.2 Transferencia de la tecnología

El proyecto fue seleccionado para su participación en el programa Healthstart organizado por la Fundación para el Conocimiento madri+d y la Plataforma de Innovación en Tecnologías Médicas y Sanitarias, promovido por el Instituto de Salud Carlos III (ITEMAS), para la aceleración de start-ups tecnológicas de la Comunidad de Madrid en el sector de salud, originadas en entornos hospitalarios y sanitarios.

El programa facilitaba el trabajo multidisciplinar entre especialistas del sector salud y del emprendimiento y los recursos necesarios para transformar las necesidades e ideas en nuevas empresas tecnológicas, a través de una evaluación gratuita del nivel de competitividad del proyecto, así como un programa de Formación en Creación y Gestión de Startups de Salud.

En el seno de este programa constituimos un equipo mixto formado por profesionales sanitarios en ejercicio (farmacéuticas de nuestro SFH) y profesionales del mundo de la economía, la gestión, la tecnología, etc. El trabajo desarrollado en este programa consistió en la asistencia de las sesiones presenciales impartidas para la “Formación en Creación y Gestión de Startups de Salud” y de la presentación de una memoria o descripción de la Oportunidad de Negocio para la transferencia del proyecto al mercado.

A) Programa de Formación en Creación y Gestión de Startups de Salud (Tabla 53)**Tabla 53.** Programa de Formación en Creación y Gestión de Startups de Salud.

 MÓDULO 1 EL EMPRENDIMIENTO EN HOSPITALES Y ENTORNOS SANITARIOS Cómo evaluar y ejecutar una oportunidad empresarial en el entorno biosanitario Se establece un marco general de análisis de la viabilidad y los principios básicos que condicionarán la rentabilidad futura del proyecto	 MÓDULO 2 EL EMPRENDIMIENTO EN LOS HOSPITALES Y ENTORNOS SANITARIOS Casos de éxito Se interacciona en vivo con emprendedores de éxito en el entorno biosanitario, que aportan vivencias y dan consejos a los futuros emprendedores en cómo articular un proyecto de empresa en biomedicina	 MÓDULO 3 ESTRATEGIA CORPORATIVA Y MODELOS DE NEGOCIO EN SALUD Se diseña el modelo de negocio que capitalizará plenamente las posibilidades reales de la tecnología y el resto de activos de valor del proyecto	 MÓDULO 4 ANÁLISIS DE MERCADOS Y POSICIONAMIENTO COMERCIAL EN DIAGNÓSTICO, TERAPIA, GESTIÓN DE SALUD Y DIGITAL HEALTH Se aportan elementos de búsqueda y tratamiento de datos de mercado con la finalidad de identificar y cuantificar los mercados objetivo de manera realista
 MÓDULO 5 PROPIEDAD INTELECTUAL. MODELOS DE TRANSFERENCIA, COLABORACIÓN Y ACUERDOS En este módulo se analizan las posibilidades de proteger la propiedad intelectual e industrial y se diseña una estrategia acorde	 MÓDULO 6 DESARROLLO DE PRODUCTOS En estas sesiones se analizan diferentes caminos estratégicos de diseño de productos a nivel técnico y regulatorio según se trate de un fármaco, un dispositivo de diagnóstico, un dispositivo médico o una solución eHealth	 MÓDULO 7 ENTORNO LEGAL Y REGULATORIO PARA PRODUCTOS SANITARIOS Se aporta información sobre el marco legal a considerar en la creación y primeros pasos en una startup biosanitaria. De igual forma, se profundiza en las estrategias regulatorias que afectan a cada producto a desarrollar	 MÓDULO 8 PLAN FINANCIERO En este bloque se analiza la startup desde un punto de vista numérico, cómo realizar una cuenta de resultados y las implicaciones financieras en su valoración y posterior cierre de rondas de financiación ante inversores
 MÓDULO 9 RECURSOS FINANCIEROS Y APOYO EN LA IMPLEMENTACIÓN En esta sesión se aporta información relevante a los participantes sobre los recursos disponibles que aporta la Comunidad de Madrid desde la fundación madri+d y los parques científico-tecnológico de Madrid y otras estructuras de apoyo en la Región	 MÓDULO 10 PRESENTACIÓN DEL PROYECTO Se realizan varias presentaciones, trabajadas previamente con los tutores asignados individualmente a cada proyecto, con el fin de profundizar en la oferta de valor y las capacidades para transmitir de forma adecuada el perfil competitivo del proyecto	 MÓDULO 11 ENTREGA DE PREMIOS DE ACELERACIÓN Ante un jurado independiente y mixto se presentan los proyectos para competir por los premios en sus diferentes categorías	

B) Descripción de la oportunidad de negocio para la transferencia de HIGEA (Anexo 1)

5 DISCUSIÓN

5.1 FASE PRE-INTERVENCIÓN: ANÁLISIS DEL MODELO DE VALIDACIÓN TRADICIONAL

El estudio pre-intervención describe el impacto clínico y económico potencial de los EP detectados por los farmacéuticos en el proceso de validación, utilizando el método de Validación Tradicional.

En esta fase, se detectaron 484 errores en 1.163.826 líneas validadas (tasa de detección de errores: 41,6 errores/ 100.000 líneas validadas). Las tasas de EP publicadas en la literatura varían desde 0,3 a 39,1/ 100 prescripciones y de 1 a 100/ 100 ingresos. Desafortunadamente, no existe un denominador estandarizado para expresar la tasa de EP, por lo que la amplia variedad de definiciones y métodos hace prácticamente imposible realizar comparaciones entre los distintos estudios (137). En nuestro caso, no se considera oportuno utilizar como denominador la tasa los ingresos, ya que nuestra población incluye también a pacientes que reciben su tratamiento de forma ambulatorio. El número de prescripciones validadas podría ser un buen denominador en nuestro estudio. Sin embargo, dada la imposibilidad de obtener este dato, hemos seleccionado el número de líneas validadas porque creemos que es el que mejor refleja la realidad estudiada.

5.1.1 Áreas de conocimiento

El mayor porcentaje de los errores detectados fueron en pacientes que pertenecían a áreas médicas, seguido de quirúrgicas y críticas. Estos resultados coinciden con la distribución de unidades en el HGUGM. El hospital cuenta con 39 servicios clínicos que atienden a pacientes adultos, de los cuales el 74% corresponden a servicios médicos, el 21% a servicios quirúrgicos y el 5% a servicios críticos. El número de pacientes atendidos en servicios médicos es mayor, y por tanto la probabilidad de que se produzca un error también aumenta.

5.1.2 Fármacos implicados

Los fármacos implicados en los errores detectados pertenecían mayoritariamente a los grupos J “Antiinfecciosos” (18%), N “Terapia relacionada con el sistema nervioso central” (15%) y L “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” (15%). Estos resultados coinciden con los datos publicados por otros autores. Lewis et al (58) llevaron a cabo una revisión sistemática sobre la prevalencia, incidencia y naturaleza de EP en pacientes ingresados. En ella, observaron que los fármacos antiinfecciosos, con una mediana de prevalencia de error del 32%, son el grupo de fármacos que se encuentran implicados de forma mayoritaria en los EP. Otros grupos de fármacos asociados a una elevada prevalencia de errores fueron el grupo C (mediana de

prevalencia: 17%), N (mediana de prevalencia: 8%) y A (mediana de prevalencia: 8%). Además, también se observaron errores con la fluidoterapia y la nutrición parenteral, con una mediana de prevalencia del 9%.

5.1.3 Tipos de errores

Los tipos de errores detectados con mayor frecuencia fueron **“dosis incorrectas”** (40,7%), seguido de **“omisiones de dosis o de medicamento”** (19%) y **“medicamentos erróneos”** (14%).

En la revisión realizada por Lewis et al (58), en la que excluyeron los estudios que incorporaban la PEA, observaron que los errores que se producen de forma mayoritaria son, al igual que en nuestro estudio, los errores de dosis. Sin embargo, también encuentran con elevada frecuencia: prescripciones incompletas o ilegibles y errores de transcripción, los cuales no se presentan en nuestro estudio por quedar erradicados gracias a la implantación de la PEA.

Del mismo modo, los estudios que incorporan la PEA al proceso de validación, también observaron que el tipo de error detectado de forma mayoritaria era errores en la dosis (98, 99).

5.1.4 Gravedad potencial del error

5.1.4.1 Asignación de la gravedad potencial del error

Los errores de medicación pueden producir desde consecuencias muy serias en los pacientes hasta incluso no producirles ningún daño. Por este motivo en numerosas ocasiones se ha sugerido que a la hora de analizar el impacto de una intervención dirigida a aumentar la seguridad de la farmacoterapia, la gravedad potencial de los errores debería ser considerada del mismo modo que la prevalencia de los mismos (93, 138). Analizar la gravedad de los errores detectados aumenta considerablemente la relevancia clínica de los resultados que se obtienen en estos estudios, en comparación con aquellos en los que sólo se analiza la prevalencia.

La estimación de la gravedad potencial de un EM interceptado se basa habitualmente en el juicio clínico. Sin embargo, existe una elevada diversidad de métodos para evaluar la gravedad de los errores (58), lo que hace difícil poder comparar unos resultados con otros.

En nuestro estudio hemos utilizado una versión adaptada de la categorización establecida por el *NCC MERP* (34), ya que es la que se considera más adecuada para categorizar los errores que se producen en la práctica clínica y que a su vez es la que menos tiempo requiere (139). Un grupo de evaluadores, constituido por tres farmacéuticos especializados en diferentes áreas de

atención, asignaron de forma independiente a cada uno de los errores la gravedad potencial. Tal y como muestran nuestros resultados, la concordancia entre los evaluadores fue moderada/buena, con valores K de 0,56 a 0,70. El consenso final determinó que el 36% de los errores presentaban una gravedad menor y el 64% una gravedad alta (moderada y seria). Otros estudios publicados que utilizan esta misma escala de categorización de errores encontraron tasas de errores de gravedad alta de hasta el 18,6% (102, 140, 141). Esta diferencia se explica por la implantación previa de la PEA, por lo que una elevada cantidad de EP de gravedad menor (ej. prescripciones incompletas o ilegibles) ya habían sido erradicados gracias a la implantación de esta tecnología. Es más, algunos errores de dosis, forma farmacéutica incorrecta o vía de administración errónea, también habían quedado eliminados gracias a la incorporación del SSDC básico a la PEA, utilizados en el Modelo de Validación Tradicional.

5.1.4.2 Relación entre la gravedad y el fármaco implicado

Los errores asociados a una mayor gravedad fueron aquellos producidos por fármacos de alto riesgo. Este resultado está en consonancia con la definición publicada por el ISMP, en la que declara que los errores producidos con este tipo de fármacos suponen consecuencias más graves para los pacientes (131).

Al analizar los grupos de fármacos implicados observamos que los errores que presentaron una gravedad significativamente mayor fueron aquellos producidos por fármacos de los grupos: L “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” (97,2% presentaban gravedad moderada-seria), V “Varios” (96,5% presentaban gravedad moderada-seria) y C “Sistema cardiovascular” (86,9% presentaban gravedad moderada-seria). Este resultado coincide con el análisis descriptivo del tipo de fármaco implicado, en el que pudimos observar que en un alto porcentaje de errores de estos tres grupos, el fármaco implicado era de alto riesgo. En el 96% de los errores producidos por el grupo L, el fármaco implicado era un fármaco citostático, que en cualquier caso, se considera de alto riesgo. En el 64% de los errores producidos por el grupo V, el fármaco implicado fue la nutrición parenteral, que se considera de alto riesgo. Por último, en el 50% de los errores producidos por el grupo C, el fármaco implicado fue la digoxina, fármaco que también se considera de alto riesgo.

5.1.4.3 Relación entre la gravedad y el tipo de error

La alta proporción de errores de gravedad moderada-seria (64%) se deben principalmente a sobredosificaciones (30%), infradosificaciones (20%) y omisiones (19%).

Cuando el error detectado fue en relación a la dosis, la gravedad asignada dependió del grado de sobredosificación y el tipo de fármaco implicado. De modo que, un EP en la dosis de un antineoplásico o un antimicrobiano se consideró de gravedad alta, mientras que un error en la prescripción de la dosis de un antiácido o un agente procinético se consideró de gravedad menor. El 87% de los errores de dosis detectados se produjeron con un fármaco antineoplásico o antimicrobiano, fármacos asociados a errores de gravedad alta, por lo que este tipo de errores también se asocian a una gravedad mayor.

Las omisiones se consideraron de gravedad moderada en la mayoría de los casos ya que conducen a una pérdida de la eficacia terapéutica, excepto en el caso de omisiones de antiácidos o agentes nutricionales, en cuyo caso se asignó una gravedad menor.

La misma metodología utilizada para asignar la gravedad ha sido utilizada por otros autores, como Van den Bemt et al, quienes consideraron una infradosificación con metoclopramida de menor gravedad que una sobredosificación de un fármaco opiáceo (141).

5.1.5 Probabilidad del error de causar daño al paciente

5.1.5.1 Asignación de la probabilidad del error de causar daño al paciente

La idea de estimar la probabilidad de que un error interceptado hubiese causado un daño al paciente de no haber sido evitado está ampliamente documentada en la literatura (134, 135, 142, 143). Es una aproximación que permite estimar el impacto económico de la intervención destinada a interceptar errores de medicación en una institución sanitaria.

Mutnick et al (142) clasificaron los errores evitados por intervenciones farmacéuticas en función de la probabilidad de aumentar la estancia hospitalaria en caso de haber alcanzado al paciente, de modo que se emplearon los valores 10%, 40% y 60% si la probabilidad de aumentar los días de hospitalización era baja, moderada o alta, respectivamente. Posteriormente, Nesbit et al (135) seguido de Kopp et al (134) desarrollaron un modelo basado en probabilidades para estimar el impacto económico de las intervenciones farmacéuticas en un hospital. Los errores detectados se clasificaban en función de las probabilidades de ocasionar efectos adversos de no haber sido interceptados. De este modo se asignaban valores de 0%, 1%, 10%, 40% y 60% en función de si la probabilidad de ocasionar un efecto adverso era nula, muy baja, baja, media o alta. La clasificación de los errores según la probabilidad de ocasionar daño al paciente se realizó en base a la información publicada en la literatura. En caso de no encontrar suficiente evidencia bibliográfica, la PAE se asignó en base a la experiencia clínica de los observadores.

En nuestro estudio hemos utilizado la misma metodología que Nesbit y Kopp. A diferencia de lo relativo a la clasificación de los errores en función de la gravedad potencial, la asignación de la PAE presentó una concordancia entre evaluadores buena/muy buena con valores k de 0,68 a 0,83.

Kopp et al (134) también documentaron el grado de concordancia entre sus dos observadores a la hora de asignar probabilidades de causar efectos adversos a los errores interceptados. El valor de k obtenido fue de 0,41, lo que revela una concordancia moderada. La concordancia obtenida en nuestro estudio fue mayor, lo cual se explica por la circunstancia de que en el estudio de Kopp los dos evaluadores que asignaron la PAE fueron dos farmacéuticos independientes del estudio, mientras que, en nuestro caso los tres evaluadores fueron tres farmacéuticos que habían participado activamente en la detección de los errores del estudio a través del proceso de validación.

El porcentaje de errores detectados con una PAE media-alta (22%) resulta difícil de comparar con la presentada por otros estudios, ya que, a pesar de que utilizan una metodología similar a la nuestra, las poblaciones de estudio no son comparables. Kopp et al obtienen un porcentaje de errores con PAE media-alta de entorno al 40%. Este dato es superior al encontrado en nuestro estudio, lo cual se debe a que este estudio analiza los errores detectados en una unidad de cuidados intensivos, unidad de alto riesgo en la que los errores son de mayor gravedad y mayor PAE (134). Nesbit et al observaron que los errores con PAE media-alta representaban únicamente el 2% del total, debido a que en este estudio se llevó a cabo el análisis de la PAE de todas las intervenciones realizadas por los farmacéuticos, tanto aquellas realizadas con el objetivo de evitar un error, como aquellas meramente informativas (135).

5.1.5.2 Relación entre la PAE y el fármaco implicado

Los errores con una PAE mayor fueron aquellos producidos por fármacos de alto riesgo. Del mismo modo que sucedía con la gravedad, observamos cómo este resultado está en consonancia con la definición publicada por el ISMP, en la que considera que los fármacos de alto riesgo son aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes (131).

Al igual que lo comentado en la relación entre gravedad y fármaco implicado, el grupo farmacológico que presenta una PAE significativamente mayor con respecto a otros grupos es el Grupo L, por tratarse de un grupo en el que la mayor parte de los fármacos son de alto riesgo.

5.1.6 Análisis económico

5.1.6.1 Análisis del coste evitado

Al detectar EP, evitamos que éstos alcancen a los pacientes y les produzcan un daño. Este daño evitado habría supuesto un coste adicional para la institución y, por tanto, para el sistema sanitario.

Los estudios publicados hasta ahora que estiman este coste evitado analizan sólo los errores producidos por un grupo específico de fármacos (ej. antiinfecciosos) (144-149) o aquellos producidos en unidades concretas, como pediatría (150, 151) o unidades de cuidados intensivos (94, 152-155). Existen pocos estudios que aborden este tema de forma global, analizando todos los errores producidos en un hospital (135, 141-143). Estos estudios además utilizan metodologías distintas y obtienen un coste medio de error muy amplio desde 27 euros a 2.500 euros por error detectado. Van den Bemt et al llevaron a cabo un exhaustivo análisis coste-beneficio, teniendo en cuenta el tiempo que un farmacéutico necesita para prevenir un error y, por tanto, sus consecuencias. Ellos detectaron 351 EP durante una semana de estudio, con un coste evitado asociado de 9.581 dólares. Sin embargo, la duración del estudio fue sólo de 5 días. Mutnick et al obtuvieron un coste evitado de 158.563 dólares gracias a la detección de 4.648 EP durante un periodo de estudio de 10 meses. En este estudio, como ya hemos comentado anteriormente, se asignó a cada error la probabilidad de aumentar la estancia hospitalaria en caso de haber alcanzado al paciente y se multiplicó por la duración media de estancia en cada caso (obtenida de cada GRD- Grupo Relacionado con el Diagnóstico). Tanto Olson et al como Nesbit et al utilizaron la misma metodología que la utilizada en nuestro estudio. Olson identificó durante 3 meses 33 EAMs prevenibles con un coste evitado de 84.631 dólares, aunque el estudio se realizó de forma retrospectiva y analizó solo los EAMs de gravedad alta. Nesbit et al identificaron 4.959 errores durante un periodo de un año con una estimación del coste evitado de 488.436 dólares. Cabe destacar que, a diferencia de nuestro estudio, ninguno de estos dos se realizó en un hospital en el que estuviera implantada la PEA, por lo que el porcentaje de errores de gravedad baja (que no se tienen en cuenta en el análisis económico) es mayor que el obtenido en nuestro análisis.

En nuestro estudio detectamos 484 EP. Sin embargo, con el objetivo de mantener una visión conservadora, para el análisis del coste evitado sólo tuvimos en cuenta los errores de gravedad F o superior, por ser éstos los que pueden llegar a prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes y, por tanto, serán los que con mayor probabilidad supongan un coste adicional para

el sistema sanitario. De estos 116 errores, el 59% presentaron una PAE media-alta y el 41% una PAE nula-baja, lo que supuso un coste evitado de 291.422€.

5.1.6.2 Análisis de la rentabilidad del proceso de validación

Los SFHs necesitan desarrollar métodos que permitan determinar los costes asociados a los procesos productivos, con el objeto de medir la gestión y la eficiencia de sus procesos asistenciales. Uno de los procesos fundamentales que desarrolla todo SFH es la asistencia a la prescripción, entre cuyas actividades destaca la validación farmacéutica. A través de este proceso, los farmacéuticos deben garantizar la seguridad y eficiencia de la farmacoterapia mediante una valoración integral de la misma.

Como ya hemos comentado anteriormente, la detección de EP en el proceso de validación evita que estos errores alcancen a los pacientes y, por consiguiente, el impacto económico que éstos suponen para el sistema sanitario. Durante la fase pre-intervención la validación farmacéutica se llevó a cabo por 12 farmacéuticos a tiempo parcial utilizando el Modelo de Validación Tradicional. Teniendo en cuenta el coste invertido por el hospital en estos profesionales y un coste evitado de 291.422 euros, calculado previamente, obtenemos que por cada euro que invierte el hospital en el sueldo de un farmacéutico, éste consigue un ahorro para la institución de 1,7 euros gracias al Modelo de Validación Tradicional. Olson et al que, del mismo modo que nosotros, llevan a cabo un análisis económico conservador (consideraron sólo los errores de gravedad alta), obtuvieron un ratio beneficio/coste similar al obtenido en nuestro estudio ($101.557/85.000=1,2$) (143).

5.2 FASE DE INTERVENCIÓN: DISEÑO, DESARROLLO, VALIDACIÓN E IMPLANTACIÓN DE UN SISTEMA DE SOPORTE A LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

En esta fase del estudio hemos llevado a cabo el diseño, desarrollo, validación e implantación de un SSDC avanzado que se pudiera incorporar al proceso de validación farmacéutica y así, aumentar nuestra capacidad para detectar EP. Concretamente en esta fase, hemos confirmado que el sistema es capaz de detectar errores en la prescripción y generar alertas con recomendaciones específicas que, a través de la intervención del farmacéutico, indujeron cambios en la práctica clínica real evitando así que estos errores produjeran daños a los pacientes.

5.2.1 Diseño y desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

5.2.1.1 Estudio de viabilidad

En muchas ocasiones el desarrollo de este tipo de sistemas se encuentra con deficiencias informáticas que limitan su desarrollo. La barrera más importante a la que se enfrentan es el problema de la interoperabilidad. En la actualidad nos encontramos ante una situación en la que el lenguaje utilizado por los diferentes sistemas de salud es diferente, dificultando así la comunicación e interacción entre los mismos. Para lograr este intercambio de información de la manera más fluida posible es indispensable la adopción de estándares sobre los cuales coincidan los distintos sistemas de salud. En mensajería se han desarrollado estándares que definen el formato y la estructura de elementos de datos para facilitar la comunicación entre diferentes sistemas clínicos. Entre éstos encontramos la mensajería en formato HL7, diseñada para intercambiar datos demográficos, clínicos y administrativos (156).

El nivel de estandarización encontrado en la integración de las interfaces de nuestro hospital (mayoritariamente HL7) nos permitió el acceso a los datos requeridos en tiempo real. Las aplicaciones objeto de integración en HIGEA, PEA y pruebas de laboratorio on-line, presentaban el diseño apropiado para una correcta comunicación entre ellas.

5.2.1.2 Desarrollo del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

Una de las mayores ventajas que presenta HIGEA es su capacidad para integrar distintos sistemas de información del hospital (programa de PEA y resultados on-line de las analíticas de bioquímica, hematología, inmunología y genética). Muchos otros SSDC desarrollados presentan la gran limitación de no integrar varios sistemas de información (157-160) y, por consiguiente, como veremos más adelante, las reglas incorporadas serán de menor efectividad.

Por otro lado, cabe destacar que, a diferencia de otros SSDC desarrollados (161), HIGEA recibe la información clínica a tiempo real, lo cual disminuye en gran medida los falsos positivos que se puedan generar. Cada vez que se produce un cambio en el tratamiento farmacológico de los pacientes o se genera una nueva analítica, HIGEA recibe esta información y actualiza las alertas que ha generado. De este modo, si existe alguna alerta en algún paciente que, como consecuencia de esta nueva información recibida, ha dejado de cumplir las condiciones definidas en la regla, el sistema procederá a eliminarla.

Las alertas generadas por el sistema realizan una propuesta individualizada sobre la recomendación que el farmacéutico debe hacer al médico prescriptor en relación al cambio de

tratamiento. Estas recomendaciones incluso nos sugieren realizar algunas comprobaciones antes de contactar con el médico prescriptor (ej. en el caso de las reglas de monitorización farmacocinética, la recomendación nos sugiere consultar si los niveles se han extraído de forma correcta antes de realizar una intervención). De este modo, evitamos la fatiga de alertas al médico prescriptor, aumentando la probabilidad de aceptación de la intervención (116, 162, 163).

La infranotificación de errores por parte de los profesionales sanitarios es un hecho ampliamente constatado en la literatura científica (164). Por este motivo, el registro de errores detectados se llevó a cabo de una forma semiautomática en HIGEA. Todos los datos de los que dispone el sistema (nombre del paciente, número de historia, edad, unidad médica a la que pertenece, fecha de detección y medicamento implicado) se cumplimentan automáticamente, y el resto de variables a registrar (tipo de error, gravedad potencial y aceptación de la recomendación por parte del médico) se deberán cumplimentar por parte del farmacéutico notificador del error detectado.

5.2.1.3 Definición de reglas clínicas

Una de las mayores ventajas que presenta HIGEA es el conocimiento que le aportamos en forma de reglas que cubren una amplia gama de situaciones clínicas. Sólo un 10% de los estudios publicados sobre SSDC utilizan reglas que han sido definidas en base a las necesidades clínicas de la práctica real (165). En nuestro caso, las reglas clínicas se definieron en el seno de un equipo multidisciplinar con amplia experiencia clínica y utilizando un método estandarizado e igual para cada uno de los PIs. En total definimos cuatro PIs con un total de 209 reglas.

El programa “NEFRORULES” fue seleccionado como uno de los programas prioritarios para su incorporación en HIGEA, ya que un elevado número de los EP que se producen en el ámbito hospitalario está relacionado con la falta de ajuste posológico de la farmacoterapia en pacientes con insuficiencia renal (166). Un estudio realizado en nuestro centro ya demostró que un elevado porcentaje de pacientes (3,5% de los pacientes que acuden a urgencias) presenta al menos un EP de este tipo(167). Además, cabe destacar un cierto grado de desconocimiento de las recomendaciones de ajuste para cada uno de los fármacos por parte de los profesionales sanitarios.

Otro de los programas elegidos para su incorporación en HIGEA fue el programa “THROMBORULES”. La terapia anticoagulante se ha identificado como uno de los grupos de fármacos con mayor implicación en los EAM que se producen en el ámbito hospitalario (168).

En un estudio retrospectivo de cinco años de duración, los autores observaron que del total de los eventos adversos a terapia anticoagulante, el 48% se habían producido como consecuencia de un error (169). Además, el ISMP considera que los fármacos anticoagulantes y antiagregantes como fármacos de alto riesgo, ya que tienen un mayor riesgo de producir un daño al paciente en caso de encontrarse involucrados en un error (131).

El programa “TOXIRULES” fue incluido ya que la detección de este tipo de errores implica, tanto un elevado grado de conocimiento de la farmacoterapia y de su toxicidad asociada, como una elevada cantidad de tiempo para revisar tanto los parámetros analíticos actualizados, como su evolución a lo largo del tiempo. En la actualidad, la elevada actividad asistencial hace que sea fundamental la incorporación de este tipo de reglas clínicas a los SSDCs.

Finalmente, se decidió también incorporar el programa “PK-RULES”, ya que los SSDC han demostrado reducir el tiempo de respuesta clínica ante una alteración en los niveles plasmáticos de fármacos. La Unidad de Medicina Interna de la *University of Illinois* estudió el impacto de las alertas automatizadas para una monitorización y uso adecuado de la digoxina (170). La verificación de valores séricos desconocidos aumentó tras la implantación de 6 a 19% de los niveles de digoxina, de 9 a 57% de los valores de potasio y de 12 a 40% de los valores de magnesio ($p < 0,01$ para todas las comparaciones).

Cabe destacar, que todas las reglas clínicas se han definido con el objetivo de detectar pacientes que presentan un riesgo elevado de sufrir un EAM en lugar de para identificar un EAM que ya ha sucedido (ej. “paciente en tratamiento con acenocumarol e INR >4 ”, en lugar de “paciente en tratamiento con acenocumarol y signos de sangrado”). Este enfoque difiere del llevado a cabo por otros autores cuyos sistemas han sido diseñados para detectar la prescripción de un antídoto o síntomas asociados a efectos adversos de fármacos (ej. náuseas, desorientación...) (124, 126, 171-176). Silverman et al demostraron que, tras la modificación de sus reglas clínicas diseñadas para identificar EAMs reales a identificar EAMs potenciales, se incrementó el número de intervenciones farmacéuticas y la eficiencia de las reglas (176).

5.2.2 Validación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

5.2.2.1 Verificación del correcto funcionamiento del sistema

Como ya hemos visto, HIGEA ha sido desarrollado como un SSDC avanzado capaz de integrar distintos sistemas de información del hospital. Para que esta integración se lleve a cabo con éxito, es necesario que la información se transfiera de un sistema a otro de forma adecuada.

Una de las responsabilidades principales en el desarrollo de este tipo de sistemas es garantizar que la información de cada uno de los sistemas integrados se transfiere e interpreta de forma adecuada. Por ello, antes de la implantación de HIGEA en la práctica clínica real llevamos a cabo la verificación de que el software funcionaba correctamente. Durante un periodo de 6 meses revisamos que las alertas generadas eran correctas, es decir, la información había sido transferida e interpretada de forma adecuada. Fuimos capaces de superar esta barrera y resolver todos los problemas que surgieron en este sentido, logrando de esta forma que el sistema funcionara correctamente, que la integración fuese exitosa y el intercambio de información entre los sistemas se llevara a cabo de forma fluida.

5.2.2.2 Estudio de validación de las reglas clínicas

El porcentaje de alertas generadas que provocan una intervención por parte del farmacéutico para evitar que se produzca un EAM fue del 51%. A pesar de que esta cifra parece baja, es significativamente mayor que los porcentajes observados con otros SSDC (176-178). Las intervenciones realizadas por el farmacéutico presentaron un alto grado de aceptación, al igual que los estudios publicados por otros autores (176-178). Jha et al (177) evaluaron un SSDC comercializado en EE.UU. (Vigilanz Corporation® – Dynamic Pharmacovigilance) durante un periodo de cuatro meses, y encontraron que el farmacéutico llevó a cabo una intervención en 30 de las 266 alertas revisadas (11,3%). El porcentaje de aceptación de estas intervenciones fue del 50%. Durante un periodo de dos meses Kilbridge et al (178) analizaron 4.604 alertas generadas por un SSDC, de las cuales sólo el 4% (260) condujeron a una intervención por parte de farmacéutico. Tras analizar el SSDC comercializado en EE.UU. “Theradoc®”, Silverman et al (176) obtuvieron una tasa de intervención de 5-13% y una tasa de aceptación del 79-92%. Rommers et al evaluaron durante un periodo de cinco meses el uso de un SSDC (“ADEAS”), desarrollado en su propia institución. En este caso, el sistema generó 2.650 alertas, de las cuales 204 fueron intervenidas (7,7%). El porcentaje de aceptación encontrado fue del 63% (179).

En el análisis realizado sobre la efectividad de las reglas, obtuvimos un VPP global de 0,34. Este dato es mucho mayor que los publicados por otros autores, que oscilan en torno 0,05 - 0,13 (177, 179, 180). Esto se debe, entre otros motivos, a la capacidad del sistema para integrar distintos sistemas de información, lo cual permite la incorporación de reglas clínicas más complejas. Las reglas clínicas que se definen exclusivamente con una condición, como es la prescripción de un fármaco o un resultado alterado en una analítica, presentan una alta tasa de falsos positivos. Por consiguiente, el VPP de estas reglas suele ser inferior a 0,1. Los SSDCs

avanzados permiten la integración de reglas clínicas que presentan un VPP mayor que las reglas clínicas definidas en los SSDCs básicos (181).

No existe ningún estudio que haya publicado una relación tan exhaustiva de reglas clínicas validadas en la práctica clínica real, y agrupadas en programas de intervención de alto interés clínico.

Los resultados de nuestro estudio de validación muestran que HIGEA es un sistema útil en cualquier tipo de unidad hospitalaria. La mayoría de los errores se detectaron en unidades médicas, a pesar de que la tasa de aceptación fue mayor en las unidades quirúrgicas. El análisis periódico de estos resultados nos permite detectar áreas de mejora en la educación a los profesionales sanitarios sobre el uso seguro de los medicamentos.

Finalmente, cabe destacar que ninguno de los estudios citados anteriormente se ha llevado a cabo en Europa. Existe una necesidad urgente de validar ese tipo de sistema en nuestro ámbito, ya que existen grandes diferencias en la estructura y funcionamiento del sistema sanitario, con respecto a EE.UU., donde se han realizado la mayoría de los mismos. Por ello, nuestro estudio, al demostrar que la implantación de los SSDC en la práctica clínica resulta eficiente como estrategia de prevención de errores en nuestro ámbito, contribuirá a que las organizaciones sanitarias favorezcan la implantación de este tipo de sistemas de forma generalizada en todos los países.

5.2.3 Implantación del Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas

Tras el desarrollo y validación de HIGEA, se llevó a cabo la incorporación del sistema al proceso de validación farmacéutica. El periodo destinado a esta fase fue de seis meses, ya que, tras impartir las sesiones formativas, consideramos necesario un periodo largo de tiempo antes de evaluar el impacto de la intervención que nos permitiera garantizar que el sistema se encontraba perfectamente incorporado al proceso de validación en la práctica clínica habitual.

5.3 FASE POST-INTERVENCIÓN: ANÁLISIS DEL NUEVO MODELO DE VALIDACIÓN

El estudio post-intervención nos permite evaluar el impacto clínico y económico potencial de la implantación del Nuevo Modelo de Validación, que incorpora la utilización del HIGEA al Modelo de Validación Tradicional.

En esta fase, se detectaron 1.263 errores en 1.509.949 líneas validadas (tasa de detección de errores: 83,6 errores/ 100.000 líneas validadas). Como ya hemos comentado anteriormente, no existe una fórmula estandarizada para expresar la tasa de EP que nos permita realizar comparaciones con otros estudios (137). Sin embargo, el objetivo de nuestro estudio es comparar la tasa de detección de errores antes y después de la implantación del SSDC, lo cual es posible al utilizar la misma metodología en ambas fases. Se observó un incremento del 101% en la tasa de detección de EP que resultó ser estadísticamente significativo.

Este incremento no se debe exclusivamente a la incorporación de HIGEA al proceso de validación, ya que durante estos tres años (de 2013 a 2016) se ha llevado a cabo la implantación de nuevas actividades y programas de atención al paciente en el SFH, que también han contribuido a la mejora de la tasa de detección de EP (ej. creación de una unidad de farmacia satélite en el área de urgencias dotado con dos farmacéuticas especialistas, desarrollo de un programa de farmacovigilancia en el uso de fármacos antifúngicos, programa de optimización de la terapia antitrombótica, programas específicos de conciliación de tratamiento...) (182) (183). Todos estos programas han contribuido al aumento de la tasa de detección de EP, pero no se presenta el análisis específico por no ser objeto del presente trabajo.

De forma específica, la incorporación de HIGEA al proceso de validación ha permitido la detección de 358 errores durante los seis meses de estudio de la fase post-intervención. Esto supuso una tasa de detección de errores de 23,7 errores/100.000 líneas validadas. Por lo tanto, podemos concluir que la incorporación de HIGEA al Modelo Tradicional de Validación supone el aumento de un 57% en la tasa de detección de errores.

5.3.1 Áreas de conocimiento

La distribución de los errores detectados por área de conocimiento sigue un patrón similar al encontrado en la fase pre-intervención: 82% en áreas médicas, 12% en áreas quirúrgicas y 6% en áreas críticas.

Se observó una ligera disminución significativa (93% vs 82%) en el porcentaje de errores detectados en áreas médicas, de una magnitud similar al aumento que se produce en el porcentaje de errores detectados en áreas quirúrgicas (2% vs 12%). Esto se debe a la implantación de la PEA en varias unidades quirúrgicas (Ej. Traumatología, Neurocirugía...) durante el año 2015. En la fase pre-intervención no se llevaba a cabo la validación de los tratamientos de los pacientes ingresados en estas unidades, por lo que no fue posible la detección de errores en las mismas. Durante la fase post-intervención, se detectaron 76 errores

en una de estas unidades (Traumatología), que corresponden al 48% de los errores detectados en áreas quirúrgicas.

En cuanto a la distribución de errores detectados en áreas médicas, observamos un cambio significativo en el área mayoritaria que pasa de ser Medicina Interna (35% del total de errores en áreas médicas) a Urgencias (43% del total de errores en áreas médicas). Esto se asocia a la creación de una unidad de farmacia satélite en el segundo semestre del año 2013.

5.3.2 Fármacos implicados

Del mismo modo que en la fase pre-intervención, los grupos de fármacos implicados de forma mayoritaria en los errores detectados son: J y N.

Se observó un ligero incremento en la proporción de errores detectados del grupo J (incremento del 22%). Esto se debió a la elevada cantidad de errores que se producen con estos fármacos por la falta de ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal(166) y que, por tanto, el programa NEFRORULES nos ha permitido detectar a través de HIGEA. En total los errores detectados en este grupo gracias a este programa fueron 109, entre los cuales destacan:

- 33 errores por falta de ajuste de Levofloxacino
- 26 errores por falta de ajuste de Meropenem
- 16 errores por falta de ajuste de Piperacilina/Tazobactam
- 12 errores por falta de ajuste de Amoxicilina/Clavulánico

La proporción de errores detectados con fármacos del grupo N, aunque en menor medida, también ha experimentado un aumento (12%). Por un lado, el difícil manejo de este tipo de fármacos, que les hace más susceptibles de presentar errores y, por otro lado, las características propias de los servicios de urgencias que hacen que el riesgo de producirse errores de medicación sea mayor(184), nos ha conducido a una mayor detección de errores con fármacos de este grupo liderada por las farmacéuticas que se han incorporado al servicio de Urgencias. También es cierto que HIGEA nos ha permitido, gracias al programa NEFRORULES, la detección de errores de ajuste posológico de gabapentina y de levetiracetam, y que el programa PK-RULES contempla la monitorización de fármacos antiepilépticos, pertenecientes a este grupo.

Otros grupos en los que también hemos observado un aumento en la proporción de errores detectados son: C (incremento estadísticamente significativo del 82%), A (incremento del 28%) y B (incremento del 9%).

Una de las mejoras implantadas en el año 2015 en el SFH ha sido la reestructuración del área de farmacocinética hacia un enfoque más clínico. El fármaco monitorizable “estrella” es la digoxina, por lo que hemos observado un aumento significativo en la detección de errores de monitorización con este fármaco, perteneciente al grupo C. En relación al aumento en la proporción de errores detectados con fármacos de este grupo, también debemos considerar el alto número de omisiones de antihipertensivos e hipolipemiantes detectados gracias a los programas de conciliación desarrollados en los Servicios de Urgencias y Medicina Interna (185).

En cuanto a los fármacos del grupo A, cabe destacar la elevada cantidad de errores que hemos detectado gracias a HIGEA, debidos mayoritariamente a: la falta de ajuste posológico de ranitidina (51 errores) y la detección de hiponatremia severa inducida por omeprazol/pantoprazol (23 errores). Ambos tipos de errores contribuyen de forma significativa al aumento en la proporción de errores de este grupo.

Por otro lado, uno de los programas incorporados en HIGEA se dirige de forma específica a aumentar la seguridad del tratamiento antitrombótico (THROMBORULES), lo cual se ve claramente reflejado en el incremento de la detección de errores en fármacos del grupo B, grupo al cual pertenece la terapia anticoagulante/antiagregante. Este programa concretamente ha permitido la detección del 49% de los errores con fármacos de este grupo en la fase post-intervención.

De forma global, no se observaron diferencias en cuanto al número de errores en los que el fármaco implicado era de alto riesgo según el ISMP (32% vs 30%).

5.3.3 Tipos de errores

Al igual que en la fase pre-intervención, los EP detectados de forma mayoritaria fueron “dosis incorrectas” y “omisiones de dosis o de medicamentos”. Estos resultados están en consonancia con los publicados por otros autores(58).

En la fase post-intervención observamos un aumento significativo en la proporción de errores detectados del tipo “Monitorización insuficiente del tratamiento” (0,6% vs 9,3%). Esto se debe a que la implantación de HIGEA nos ha permitido incorporar las características clínicas del paciente al proceso de validación. La monitorización insuficiente del tratamiento hace referencia a EP que se producen como consecuencia de la falta de revisión de controles analíticos, como son: continuación de un fármaco que está produciendo hiponatremia severa a un paciente o la continuación del tratamiento con acenocumarol en un paciente con un INR>5. Este tipo de

errores son difíciles de detectar sin la ayuda de un SSDC, ya que precisan de la consulta de distintos sistemas de información clínica que permitan evaluar al paciente de forma global, lo cual es difícil de llevar a cabo en la práctica clínica real debido a la alta actividad asistencial y a la no disponibilidad de una historia clínica única e integrada. Por ello, la incorporación de HIGEA al proceso de la validación nos ha permitido un aumento en la detección de este tipo de errores.

Se observó un incremento en el porcentaje de detección de dosis incorrectas (40,7% vs 45,2%). Del mismo modo, este incremento se asocia a la incorporación de HIGEA al proceso de validación, y en concreto al programa NEFRORULES, que es el que presenta mayor impacto en la práctica clínica. Este programa nos ha permitido la detección de 202 errores de dosis debidos a la falta de ajuste posológico en insuficiencia renal. Para la detección de este tipo de errores es necesario detectar la alteración en la filtración glomerular del paciente, conocer los fármacos que requieren el ajuste posológico en este tipo de pacientes y el cambio de tratamiento que debe realizarse. Los SSDC realizan estas tres acciones de forma automática y a tiempo real, lo que garantiza una detección precoz de estos errores y una adecuada respuesta clínica que, sin duda, garantiza la seguridad de los pacientes.

5.3.4 Gravedad potencial del error

5.3.4.1 Asignación de la gravedad potencial del error

En esta fase del estudio, la gravedad fue asignada por el propio farmacéutico notificador y, siguiendo la misma metodología que en la fase pre-intervención, también asignaron la gravedad un grupo de evaluadores constituido por tres farmacéuticos especializados en diferentes áreas de atención. Al igual que en la fase pre, y tal y como muestran nuestros resultados, la concordancia entre los cuatro farmacéuticos fue moderada/buena, con valores K de 0,42 a 0,67.

Tras el consenso, la gravedad potencial asignada a los errores detectados fue: 24,4% gravedad menor, 70,1% gravedad moderada y 5,5% gravedad seria/catastrófica.

En comparación con la fase pre-intervención, el porcentaje de errores detectados para las categorías correspondientes a una gravedad menor (categorías B, C y D) disminuyeron, y de forma estadísticamente significativa para la categoría D. A su vez, se observó un incremento en el porcentaje de detección de errores de gravedad moderada-catastrófica. Este incremento fue estadísticamente significativo para los errores de gravedad potencial F.

Por todo ello, podemos concluir que los errores detectados a través del proceso de validación son de una gravedad mayor cuando se utiliza el Nuevo Modelo de Validación (SSDC avanzado),

con respecto al Modelo Tradicional (SSDC básico). Estos datos coinciden con los publicados por otros autores que llevan a cabo la comparación de distintos sistemas para la detección de errores. Jha et al, en un estudio prospectivo realizado en un hospital de tercer nivel, concluyó que los errores detectados con sistemas informatizados (tipo SSSDC) presentaban mayor gravedad que los identificados con el método manual estándar de revisión de historias clínicas (51 vs 42%; $p=0,04$) (124). Por otro lado, Eppenga et al llevaron a cabo la comparación entre un SSDC básico y uno avanzado, y observaron que las alertas generadas por el segundo presentaban una relevancia clínica mayor (181).

5.3.4.2 Relación entre la gravedad y el fármaco implicado

Al igual que en la fase pre-intervención, los errores de mayor gravedad fueron aquellos producidos por fármacos de alto riesgo, en consonancia la definición publicada por el ISMP (131).

En esta fase, observamos que los errores que presentaron una gravedad significativamente mayor fueron aquellos producidos por fármacos de los grupos: B “Sangre y órganos hematopoyéticos” (96%), J “Antiinfecciosos” (90%) y L “Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores” (88%).

Por un lado, los grupos B y L presentaron una gravedad elevada debido a que en un elevado porcentaje de los errores que se produjeron con fármacos de estos grupos el fármaco implicado era de alto riesgo. En el 89% de los errores producidos por el grupo L, el fármaco implicado era un fármaco citostático, que en cualquier caso, se considera de alto riesgo. En el 76% de los errores producidos por el grupo B, el fármaco implicado fue un anticoagulante o una heparina de bajo peso molecular, ambos considerados de alto riesgo.

En cuanto al grupo J, encontramos una elevada proporción de errores con gravedad potencial alta. El tipo de error grave detectado de forma mayoritaria en este grupo fue la falta de ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal (109/243; 45%). La mayoría de los fármacos de este grupo presentan un buen perfil de toxicidad; sin embargo, en las sobredosificaciones en pacientes con insuficiencia renal se producen una serie de reacciones adversas, para las cuales se debe considerar tratamiento sintomático. Por ello, la gravedad asignada es la E (daño TEMPORAL al paciente que requiere una intervención) o incluso la F (daño TEMPORAL al paciente que requiere ingreso o aumento de la estancia hospitalaria), en caso de fármacos con mayor toxicidad (ej. valganciclovir).

5.3.4.3 Relación entre la gravedad y el tipo de error

En comparación con la fase pre-intervención, cabe destacar que los errores de monitorización insuficiente del tratamiento, tipo de error que sólo detectamos con la ayuda del SSDC, son los que se asocian a una mayor gravedad (98% de los errores de monitorización son de gravedad moderada-seria). Como ya hemos comentado anteriormente, son errores asociados a una falta de monitorización o revisión de parámetros analíticos. Entre ellos, destaca la detección de hiponatremias inducidas por fármacos que nos permite el programa TOXI-RULES incorporado en HIGEA. La hiponatremia severa ($\text{Na} < 135 \text{mEq/l}$) es la alteración hidroelectrolítica que se produce con mayor frecuencia en la práctica clínica y se asocia a un aumento de la mortalidad, morbilidad y duración de la estancia hospitalaria, razón por la cual este tipo de error se asocia a una gravedad elevada.

5.3.5 Probabilidad del error de causar daño al paciente

5.3.5.1 Asignación de la probabilidad del error de causar daño al paciente

Siguiendo con la misma metodología que en la fase pre-intervención se estimó la probabilidad de que un error interceptado hubiese causado un daño al paciente de no haber sido evitado. Esta estimación nos permitirá evaluar el impacto económico de la incorporación de HIGEA al proceso de la validación.

A diferencia de la fase pre-intervención, la concordancia entre los evaluadores a la hora de asignar la PAE fue moderada/buena con valores de k de 0,55 a 0,69. De nuevo, la concordancia es mayor que la reportada por otros autores (134). Esto se debe a que los evaluadores participaron activamente en la detección de errores del estudio, ya que el objeto de evaluación (proceso de validación) forma parte de la práctica clínica habitual.

Tras el consenso, el 60% de los errores presentaban una probabilidad nula-baja de causar daño a los pacientes y el 40% una probabilidad media-alta. Al comparar estos datos con los obtenidos en la fase pre-intervención observamos un aumento en la proporción de errores de PAE media-alta, que se debe al incremento estadísticamente significativo de los errores con una PAE media (0,4) asignada de un 7,6% a un 32,9%.

5.3.5.2 Relación entre la PAE y el fármaco implicado

Al igual que en la fase pre-intervención, los errores con mayor PAE fueron aquellos producidos por fármacos de alto riesgo, en consonancia la definición publicada por el ISMP (131).

Al igual que lo comentado en la relación entre gravedad y fármaco implicado, los grupos farmacológico que presentan una PAE significativamente mayor con respecto a otros grupos son el Grupo L y el Grupo B, por tratarse de grupos en los que la mayor parte de los fármacos son de alto riesgo.

5.3.6 Análisis económico

5.3.6.1 Análisis del coste evitado

Al detectar EP, evitamos que éstos alcancen a los pacientes y les produzcan un daño. Este daño evitado habría supuesto un coste adicional para la institución y, por tanto, para el sistema sanitario.

Como ya hemos comentado en la discusión de la fase pre-intervención, existen pocos estudios que aborden este tema de forma global y analicen todos los errores producidos en un hospital (135, 141-143). Estos estudios además utilizan metodologías distintas y obtienen un coste medio de error muy amplio desde 27 euros a 2.500 euros por error. Además, ninguno de ellos analiza el coste evitado derivado de la detección de errores utilizando un modelo de validación como el nuestro, que incorpora un SSDC avanzado.

En nuestro estudio detectamos 1.263 EP. Sin embargo, dado que nuestro abordaje ha sido siempre planteado desde una perspectiva conservadora, en el análisis del coste evitado sólo tuvimos en cuenta los errores de gravedad F o superior, por ser éstos los que pueden llegar a prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes y, por tanto, serían los que con mayor probabilidad supondrían un coste adicional para el sistema sanitario. De estos 445 errores, el 85 % presentaron una PAE media-alta y el 15% una PAE nula-baja, lo que supuso un coste evitado de 1.179.161€.

La proporción de errores que se consideraron para el cálculo del coste evitado fue superior en la fase post-intervención (errores de gravedad >F = 35%) con respecto a la fase pre-intervención (errores de gravedad >F = 24%). Además, dentro de éstos la proporción de errores de PAE media-alta, que son los que van a contribuir en mayor medida al coste evitado, fue mayor en comparación con los errores considerados en la fase pre-intervención. Por todo ello, a pesar de que el incremento del número neto de EP detectados fue de 2,6 veces superior (484 errores vs 1.263 errores), el incremento en el coste evitado fue de 4 veces superior (291.422€ vs 1.179.161€).

Este incremento del coste evitado, como ya hemos comentado anteriormente, no fue causado exclusivamente por la incorporación de HIGEA al proceso de validación.

5.3.6.2 Análisis de la rentabilidad del proceso de validación

Durante esta fase post-intervención la validación farmacéutica se llevó a cabo por 14 farmacéuticos a tiempo parcial. Teniendo en cuenta el sueldo invertido en estos profesionales y el coste evitado de 1.179.161 euros gracias a la detección de errores en el proceso de validación, calculado previamente, obtenemos un ratio beneficio/coste de 5,9. El análisis muestra que por cada euro que el hospital invierte en el sueldo de un farmacéutico, éste consigue un ahorro para la institución de 5,9 euros gracias al proceso de validación farmacéutica. Como vemos, la implantación del Nuevo Modelo de Validación ha contribuido a la mejora de la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica gracias al aumento en la tasa de detección de EP y, especialmente, al aumento relacionado con los errores de mayor gravedad.

5.3.6.3 Retorno de la inversión del desarrollo de la tecnología

A pesar de la creciente evidencia del impacto clínico positivo en términos de seguridad que tienen las tecnologías sanitarias, su adopción e implantación está siendo un proceso muy lento. En España, según la encuesta realizada por el Grupo de trabajo 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, en el año 2010 sólo el 12% de los hospitales disponían de un sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas dirigido a aumentar la seguridad de la farmacoterapia. Cinco años más tarde, en el año 2015, se ha incrementado al 20%(186). Su elevado coste es una gran barrera, ya que los hospitales deben hacer frente a una gran inversión inicial sin disponer de evidencia clara que demuestre el retorno de esta inversión.

Por ello, creemos que nuestro trabajo facilitará la decisión por parte de gestores de adquirir este tipo de tecnologías en los hospitales españoles, ya que presentamos este análisis realizado en la práctica clínica real de un hospital del ámbito nacional.

El aumento en la tasa de detección de EP que ha mostrado la implantación de HIGEA deriva en una disminución de los EAMs prevenibles que se producen en la asistencia sanitaria. Por ello, para llevar a cabo el análisis del retorno de la inversión hemos tenido en cuenta los costes directos asociados a los EAMs potencialmente evitados gracias al sistema, derivados del incremento en la estancia hospitalaria de un paciente y del consumo asociado de recursos. De este modo, es necesario obtener primero el coste evitado que asociamos directamente al uso de HIGEA, que fue de 383.116 euros. Dado que la inversión en el desarrollo de la tecnología fue

de 80.000€, el retorno de la inversión resultó en un 380%. Por cada euro invertido en el desarrollo de la tecnología hemos recuperado 3,8 euros.

No hemos encontrado estudios en la literatura científica que evalúen el retorno de la inversión como consecuencia del desarrollo de un SSDC de estas características. El Brigham and Women's Hospital (Boston) publicó en el año 2006 un análisis económico de la implantación del programa de PEA+SSDC basándose en los datos, que había publicado previamente, con su experiencia de trabajo de 10 años (1993-2002). Este estudio muestra que el coste invertido en el desarrollo de la tecnología les ha supuesto 11,8 millones de dólares y el beneficio obtenido ha sido de 28,5 millones de dólares (187). Según la fórmula utilizada en nuestro estudio, el retorno de la inversión en su caso sería de 241%. Este dato es inferior al que nosotros hemos encontrado. Además, debemos tener en cuenta que en este estudio Kaushal et al calcularon el retorno de la inversión del SSDC junto con la PEA, y precisamente esta segunda tecnología es la que mayor inversión económica requiere y por ello el retorno obtenido es menor. De hecho, algunos estudios han puesto de manifiesto que la tecnología de la PEA, dado la elevada inversión inicial que requiere, no siempre es viable desde el punto de vista económico(188). Incluso algunos autores afirman que es necesario combinar la PEA con otras medidas para que ésta resulte rentable(189).

Es importante tener en cuenta que el retorno de la inversión obtenido en nuestro estudio se asocia a la incorporación de un SSDC avanzado en un hospital en el que ya existía la PEA y un SSDC básico. Por ello, nuestro estudio debe impulsar la incorporación de este tipo de sistemas avanzados en aquellos hospitales que ya dispongan de PEA y sistemas básicos de soporte a la decisión clínica.

5.4 LIMITACIONES

Quizás la mayor limitación de nuestro estudio es la inevitable subjetividad a la hora de asignar la gravedad potencial y la PAE de cada uno de los EP detectados. Sin embargo, la constitución de un equipo evaluador independiente formado por expertos en distintas áreas de atención contribuye a reducir este sesgo. Además, hemos llevado a cabo reuniones de consenso tras la asignación de la gravedad por cada uno de los evaluadores, y la concordancia entre los evaluadores ha sido siempre como mínimo moderada, evaluada mediante el estadístico kappa.

Tanto la gravedad como la PAE influyen en el coste evitado estimado, por lo que hemos intentado ser muy conservadores, dado el carácter potencial del estudio (no sabemos si los errores detectados habrían o no producido un EAM en caso de alcanzar al paciente, ni la gravedad real que hubieran tenido).

Otra de las limitaciones es que desconocemos el coste real de un EAM en nuestra institución. Por ello, para la estimación del coste evitado nos hemos basado en una tarifa estándar del coste de un EAM publicada en una revisión realizada por el MSSSI en el año 2008. Esta tasa ha sido ampliamente utilizada por otros autores para estimar el impacto económico de los EAMs y posiblemente constituya la mejor estimación del coste de un EAM en nuestro ámbito hasta este momento.

En cuanto al sistema desarrollado e implantado, HIGEA, debemos señalar que todavía no es capaz de detectar aquellos EAM no relacionados con parámetros analíticos. La detección de estos EAMs (ej. náuseas, vómitos, prolongación del intervalo QT...) requieren la integración con la historia clínica electrónica. Los datos clínicos, como el diagnóstico, los síntomas, la evolución clínica del paciente, etc., se expresan en lenguaje natural, que hace que esta información sea menos accesible. Sin embargo, existen ya casos de éxito que han logrado integrar este tipo de sistemas de información gracias al desarrollo de vocabularios y código que permiten etiquetar conceptos clínicos (ej. SNOMED). Actualmente nos encontramos trabajando ya en esta línea.

Por último, HIGEA no se ha desarrollado dentro del programa PEA. Las alertas generadas por el sistema son revisadas por un farmacéutico en el proceso de validación, y no por el médico prescriptor. Creemos que la revisión de las alertas de seguridad generadas por un farmacéutico clínico aporta valor al sistema a la vez que evita la fatiga de alertas a los médicos. De hecho, en una revisión realizada por Van der Sijs observaron que los médicos ignoran las alertas de seguridad en un 49-96% de los casos (190). Esto puede conducir a EP que alcancen a los pacientes, en caso de que el médico no reconozca una alerta clínicamente relevante. En el futuro, algunas de las alertas sí podrán ser presentadas directamente a los médicos, especialmente aquellas que requieran una acción inmediata por su parte, es decir, aquellas que muestren un VPP de 1.

6 CONCLUSIONES

1. El Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas, HIGEA, ha sido diseñado e implantado con éxito en la actividad diaria del Servicio de Farmacia del Hospital Gregorio Marañón.
2. El diseño de un Sistema de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas dirigido a aumentar la seguridad en la farmacoterapia debe ser abordado desde una perspectiva multidisciplinar para garantizar el éxito de su implantación en la práctica clínica diaria.
3. Las reglas clínicas validadas han demostrado una elevada efectividad en la detección de pacientes con alto riesgo de sufrir un evento adverso asociado al uso de los medicamentos. Estas tecnologías deben sistematizar la monitorización de la efectividad de las reglas para conseguir una máxima eficiencia en la detección de errores.
4. Mediante el Modelo de Validación Tradicional, los fármacos implicados en los errores detectados pertenecían mayoritariamente a la terapia antiinfecciosa y a la terapia relacionada con el sistema nervioso central. La implantación de HIGEA ha permitido aumentar significativamente la detección de errores con fármacos de estos dos grupos, así como de los fármacos implicados en la terapia relacionada con la sangre. Los errores producidos con fármacos de este último grupo se han asociado a una mayor gravedad.
5. Mediante el Modelo de Validación Tradicional, los tipos de errores más frecuentes fueron las dosis incorrectas de fármacos y las omisiones. La implantación de HIGEA ha permitido la detección de monitorizaciones clínicas insuficientes relacionadas con el tratamiento, tipo de error que ha mostrado presentar una alta gravedad.
6. El cambio en el modelo de validación ha permitido:
 - ✓ Incrementar la detección de errores de prescripción en un 57%.
 - ✓ Incrementar significativamente la detección de errores de gravedad alta, de 27 a 63 errores de gravedad alta por cada 100.000 líneas validadas.
 - ✓ Incrementar significativamente la proporción de errores detectados con una probabilidad media-alta de causar daño a los pacientes.
7. La incorporación de HIGEA al proceso de validación ha permitido:
 - ✓ Lograr un incremento de cuatro veces el coste evitado asociado a los eventos adversos a medicamentos prevenibles.
 - ✓ Mejorar la rentabilidad del proceso de validación farmacéutica de un ratio beneficio/coste de 1,7 a 5,9.

- ✓ Demostrar un retorno de la inversión en la tecnología. De modo que por cada euro invertido en el desarrollo de HIGEA hemos recuperado 3,8 euros.

8. Este proyecto confirma que el farmacéutico hospitalario, comprometido con el manejo clínico del paciente, se sitúa como líder de la implantación de tecnologías para el uso seguro del medicamento.

9. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria deben promover un cambio en el Modelo de Validación farmacéutica, incorporando Sistemas de Soporte a la toma de Decisiones Clínicas que permitan aumentar la seguridad y eficiencia del proceso.

7 ANEXOS

Anexo 1. Descripción de la oportunidad de negocio para la transferencia de HIGEA

Programa HEALTHSTART - Proyecto ANDARES

Descripción de la Oportunidad de Negocio para la creación de la nueva empresa



Resumen Ejecutivo

El desarrollo permanente de los Sistemas Nacionales de Salud y en particular la necesidad de mejorar la eficiencia en la prescripción y uso de los fármacos, cada vez de mayor coste, complejos y personalizables, plantea importantes retos, entre ellos los siguientes:

- Reto 1 #Uso racional de los medicamentos**
- Reto 2 #Uso seguro de los medicamentos**
- Reto 3 #Crear estrategias sanitarias basadas en el análisis de los datos**

A partir de los exitosos resultados obtenidos con el desarrollo del programa **Higea** en el Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, ha decidido evolucionar con una gama nueva de productos, por lo que se ha decidido crear la startup **AkiliData**, haciendo frente a estos retos desde el ámbito netamente empresarial. **Higea-Andares** es un sistema de soporte a la toma de decisiones clínicas que integra información clínica del paciente, procedente de los diferentes sistemas del hospital, ofreciendo información integrada a tiempo real, que facilitará la toma de decisiones a clínicos y gestores.

Este sistema de gestión del conocimiento –SGC– se compone de tres módulos: **@HIGEA-Seguridad**, **@HIGEA-Eficiencia**, **@ANDARES**, correspondiendo los dos primeros módulos a los desarrollos ya operativos en el Hospital Universitario Gregorio Marañón, y el tercero a las nuevas prestaciones avanzadas que están actualmente en desarrollo. El SGC integra datos de las pruebas de laboratorio on-line (Hematología, Bioquímica, Inmunología y Genética), del programa de Prescripción Electrónica, de las pruebas de Microbiología y de la Historia Clínica Electrónica, transforma la información y la transfiere para que, tras la aplicación de reglas/ algoritmos clínicos, se generen alertas de seguridad y eficiencia. Esto permite la inducción de cambios de tratamiento con una elevada precisión, garantizando así la seguridad de los pacientes y la contención del gasto farmacéutico. El sistema es capaz de razonar toda esta información para monitorizar los resultados que se obtienen en los pacientes. Todo el conocimiento generado y validado se compartirá vía cloud entre todos los centros que dispongan del sistema.

AkiliData se desenvuelve en el nuevo sector de actividad económica denominado Big Data sanitario. Dentro de cuatro años **AkiliData** tendrá un puesto destacado entre las empresas capaces de explotar el análisis inteligente de datos en el ámbito de la salud, mediante el continuo desarrollo y oferta de módulos cada vez más avanzados para la gestión y explotación de datos sanitarios, garantizando la máxima seguridad y eficiencia, e interactuando con otros sistemas de información, en particular la *gestión del gasto sanitario*, la *investigación de nuevos fármacos* y la caracterización de *políticas sanitarias* mejor diseñadas.

De acuerdo con la expectativa actual, y según las estimaciones realizadas, la empresa **AkiliData** se creará en los primeros días del año 2017, precisando un capital de trabajo inicial del orden de 260.000 euros, que serán previsiblemente financiados en términos similares por instancias públicas y privadas. Este capital de trabajo deberá permitir el inicio, en el mercado español, de la comercialización e instalación de los módulos actualmente en servicio, así como el desarrollo del módulo avanzado **@Andares**, el perfeccionamiento de los módulos **@Higea** y la incorporación de nuevas prestaciones para la siguiente generación de productos, durante los primeros 18 meses de vida de la empresa, hasta que las ventas nacionales equilibren la tesorería y la cuenta de resultados. A partir de ese momento se profundizará en la internacionalización de la actividad empresarial, accediendo al mercado europeo y norteamericano y, posteriormente, algunos países asiáticos. La cifra de ventas estimada para el año 2020 se sitúa en el entorno de los 5 millones de euros con un beneficio neto del orden de 1,5 millones de euros en ese año.

- 1. Propuesta de Valor**
- 2. Producto y Tecnología**
- 3. Mercado**
- 4. Desarrollo de negocio**
- 5. Equipo**

Propuesta de Valor

La constante innovación en Salud pone a disposición del sistema sanitario un gran número de medicamentos de elevada complejidad y alto coste. Para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario, los retos a los que nos enfrentamos son:

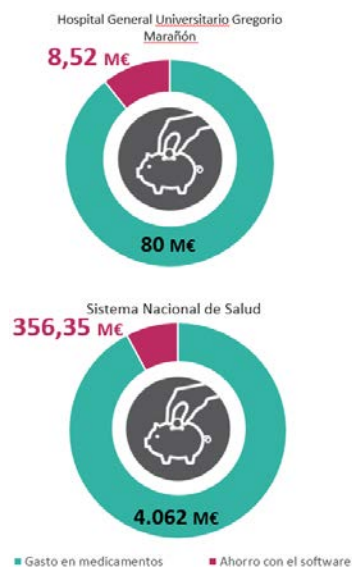
Reto 1 # Uso racional de los medicamentos

Sólo en la Comunidad de Madrid el gasto sanitario en el año 2015 supuso 7.340 millones de euros del presupuesto anual, del cual el 30% se destinó a la prestación farmacéutica. En concreto, la adquisición directa de fármacos desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria ha supuesto el pasado año un gasto de 1.052 millones de euros.

El uso de tecnologías sanitarias específicas ha demostrado ser una ayuda eficaz en la mejora de utilización de los medicamentos. En concreto, los sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas reúnen los datos y proponen alternativas que facilitan la toma de decisiones mucho más eficientes. Se ha estimado la reducción del gasto con el uso de este tipo de sistemas¹. En la Figura I se

resume el impacto extrapolado a nuestro entorno.

Figura I: Ahorro estimado en euros por la utilización de un sistema de soporte para toma de decisiones.



Reto 2 # Uso seguro de los medicamentos

Cuando un médico prescribe un fármaco valora mucho la relación riesgo/beneficio. Los riesgos son inherentes al uso de medicamentos y pueden aparecer por un mal uso o en individuos concretos por su genética. Según Shojania² la exposición a medicamentos llega a considerarse que entraña un riesgo más elevado de muerte que los accidentes aéreos o de automóvil (Figura II). El uso seguro de los medicamentos supone un importante impacto en el sistema sanitario: 3000 €/error, daños en los profesionales

sanitarios y daños intangibles difíciles de valorar.

Reto 3 # Crear estrategias sanitarias basadas en el análisis de los datos

El envejecimiento demográfico, el aumento de la dependencia, la cronicidad de las enfermedades y el aumento en la demanda de calidad por parte de los usuarios, junto con la limitación de los recursos y la gran variabilidad de la práctica clínica, obligan a clínicos y gestores a tomar decisiones estratégicas, tácticas y operativas que nos permitan obtener los mejores resultados en la población. Las decisiones políticas y empresariales en salud deben basarse en el análisis de datos a tiempo real.

Figura II. Actividades que entrañan riesgo de muertes.



¹Source: Theradoc

² Shojania KG, et al. Understanding medical error and improving patient safety in the

inpatient setting. Med Clin N Am. 2002; 86: 847-67.

Una herramienta que se adapta a cada necesidad...

HIGEA-ANDARES: Es un SGC que integra información clínica del paciente, procedente de los diferentes sistemas del hospital, ofreciendo información integrada en tiempo real, que facilitará la toma de decisiones a clínicos y gestores (Figura III).

Se compone de tres módulos:

@ HIGEA-Seguridad
@ HIGEA-Eficiencia
@ ANDARES

El primero de los módulos **@HIGEA-Seguridad** ya ha sido desarrollado en colaboración con la empresa Yerbabuena Software®. Este desarrollo ha generado varios *registros de propiedad intelectual*: **NEFRORULES** “Programa de Ajuste Posológico en Insuficiencia Renal”, **THROMBORULES** “Programa de Ajuste de la Terapia Anticoagulante/Antiagregante”, artículos en revistas internacionales³ y comunicaciones a congresos de ámbito nacional-internacional.

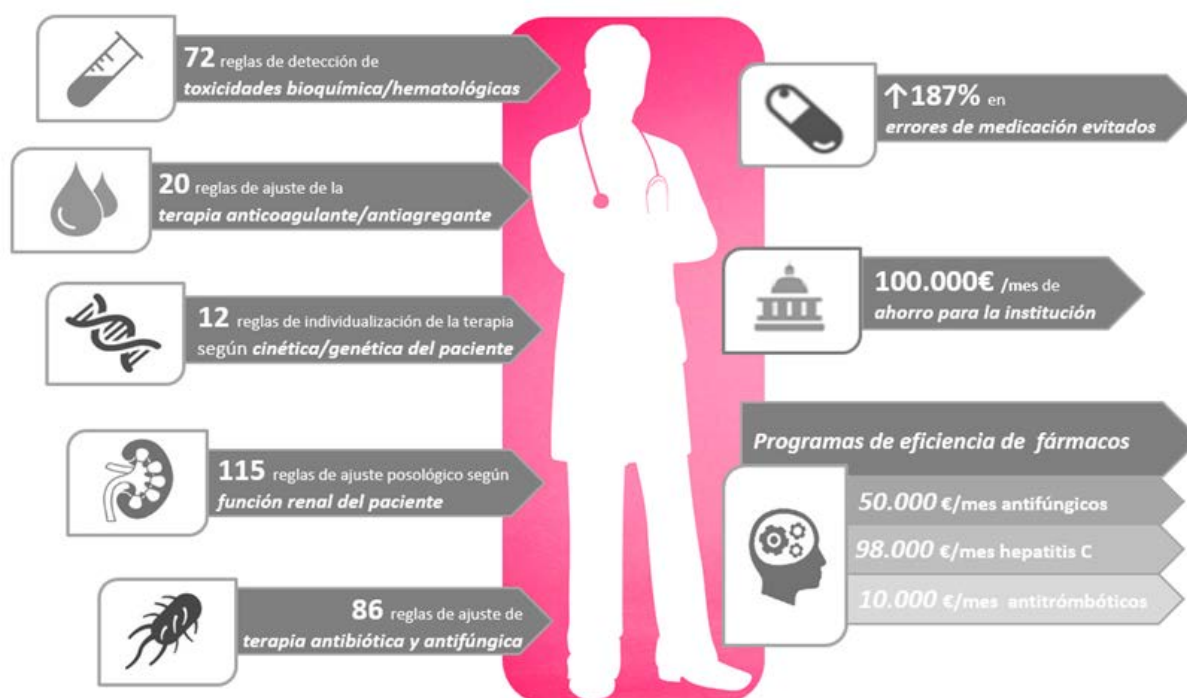
Actualmente están en desarrollo los siguientes paquetes de reglas validadas para nuevos programas:

✓ **Programa de detección de toxicidades bioquímicas/hematológicas** producidas por fármacos de alto riesgo

✓ Programa de **individualización** de la terapia según características **farmacocinéticas/farmacogenéticas** del paciente

✓ Programa de optimización de la **terapia antibiótica y antifúngica**.

Figura III. Esquema del SGC



³Ibáñez-García S, Rodríguez-González CG et al. Adding value through pharmacy

validation: a safety and cost perspective". J Eval Clin Pract. 2016 Apr;22(2):253-60.

Sólo en el Hospital General Universitario Gregorio se ha podido demostrar una reducción del 65% de los errores de medicación, lo que asciende de 81 a 230 cambios de tratamiento generados/mes. Esto se ha traducido en ahorros comprobados de 100.000 €/mes⁴.

El segundo módulo: **@HIGEA-Eficiencia** asegura el uso eficiente de la farmacoterapia, lo que supondrá una significativa disminución del gasto farmacéutico.

Posteriormente, se desarrollará el tercer módulo: **@ANDARES** que permitirá la explotación de todo el conocimiento generado por el sistema. Este módulo estará destinado a gestores públicos y entidades privadas que podrán analizar el impacto que tienen los tratamientos en los pacientes desde el punto de vista de eficiencia y seguridad, lo cual les facilitará la toma de decisiones. Se desarrollarán distintos cuadros de mando que incluirán resultados por:

- Área de conocimiento (Ej. % de pacientes con VIH con carga viral indetectable, % de pacientes con esclerosis múltiple que no han presentado recaídas en los últimos 12 meses...)
- Poblacionales (Ej. tasa de reingresos, duración de estancia hospitalaria...)

⁴Ponencia "Herramienta inteligente de ayuda a la validación farmacéutica: HIGEA" en Curso TECNO (Sociedad Española de

Farmacia Hospitalaria): Elementos de soporte a la prescripción y monitorización

del tratamiento farmacológico. Barcelona, 2016.

Producto y Tecnología

HIGEA-ANDARES es un sistema que lleva a cabo el análisis inteligente de datos, gracias a la aplicación de reglas/algoritmos complejos, que son los que constituyen el corazón del sistema. Se dispone de tres módulos independientes e integrables entre sí (Figura IV)

@ HIGEA-Seguridad

@ HIGEA-Eficiencia

@ ANDARES

Interoperabilidad

El sistema actualmente integra datos de las pruebas de laboratorio on-line (Hematología, Bioquímica, Inmunología y Genética) y del programa de Prescripción Electrónica. En un desarrollo posterior se integrarán también las pruebas de Microbiología y la Historia Clínica

Electrónica. Toda la información la recibe un motor de integración en formato estándar HL7 internacional, lo que hará posible la implantación de la tecnología en cualquier hospital en cualquier punto del mundo.

Almacenamiento masivo de datos

El sistema transforma la información mediante la aplicación de técnicas de Procesamiento de Lenguaje Natural.

Posteriormente transfiere esta información para que tras la aplicación de reglas/algoritmos clínicos complejos se generen alertas de seguridad y eficiencia. Las reglas incorporadas

permiten la detección de errores de medicación y de falta de eficiencia de los tratamientos, e incluyen una recomendación

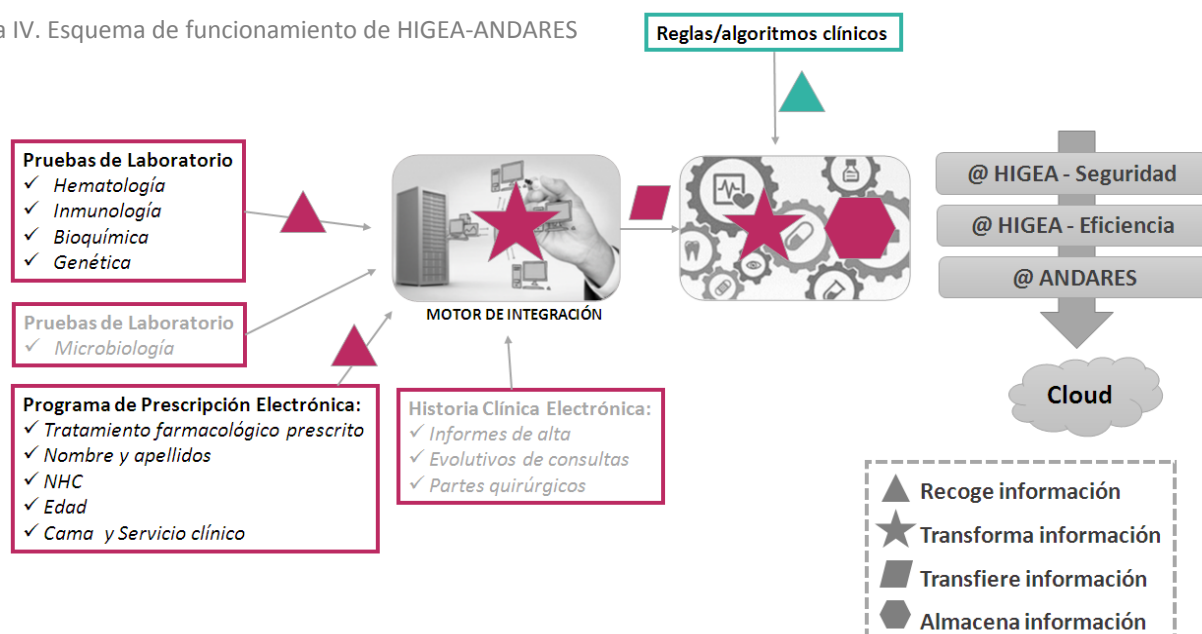
individualizada para cada paciente. Esto permite la inducción de cambios de tratamiento con una elevada precisión, garantizando así la seguridad de los pacientes y la contención del gasto farmacéutico.

Conocimiento Poblacional

El sistema es capaz de razonar toda esta información para monitorizar los resultados que se obtienen en los pacientes.

Todo el conocimiento generado y validado se compartirá vía cloud entre todos los hospitales que dispongan del sistema.

Figura IV. Esquema de funcionamiento de HIGEA-ANDARES



Mercado

Here's what health executives are saying!!

"By 2020, we will have a health care delivery system that is fully digitalized. There will be emergence of real time analytics. Everybody wins from a patient care perspective with improved information sharing and interoperability"

Joseph Touey, Glaxosmithkline



<http://www.pwc.com/us/en/health-industries/top-health-industry-issues/healthcare-technology-and-innovation.html>

Here's what clinicians are saying!!

"El Big Data sanitario hará que el hospital más importante esté en Internet... Generamos más ciencia de la que podemos absorber. La solución... análisis computacional"

Ignacio Medrano, Ramón y Cajal



¿A quién se dirige?

Los productos que comercializará **AkiliData** se dirigen a los siguientes segmentos:



El sistema es modular. De modo que cada cliente podrá adquirir los módulos que más valor le aporte.

Durante los primeros dieciocho meses se comercializarán los módulos **@Higea** y el módulo avanzado **@Andares** dentro del mercado español, y singularmente las primeras ventas se dirigirán a los hospitales públicos para extenderse paulatinamente al resto de segmentos. Una vez bien asentado el mercado nacional se procederá, en un horizonte de dos años, a establecer y extender alianzas para la expansión hacia mercados internacionales, en particular en EE.UU. y varios países europeos.

En cuanto al **ámbito nacional**, los últimos datos recogidos en la encuesta 2020, realizada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, reflejan un interés creciente por parte de los hospitales del ámbito nacional por la incorporación de sistemas de ayuda a la toma de decisiones clínicas en los programas de prescripción electrónica.

Recientemente se ha completado una encuesta personalizada, que hemos llevado a cabo directamente, dirigida a responsables farmacéuticos de diferentes hospitales españoles, que serán los primeros potenciales clientes, con unos resultados muy esclarecedores, tal como lo muestra la Figura V:

Figura V. Resultados de la encuesta de mercado.

Competencia



Hemos analizado los sistemas de análisis de datos en el ámbito en el que trabaja **Higea-Andares**, conocidos en el entorno internacional, teniendo en cuenta, tal como refleja la **Tabla 1**, que en España el único disponible por el momento es el que hemos diseñado y desplegado en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid. El éxito de estos desarrollos, que ya se encuentran integrados en la práctica clínica habitual de algunas instituciones sanitarias norteamericanas, garantiza la proyección y viabilidad de nuestro producto, que se podrá

transferir al mercado de forma rápida.

AkiliData continuará desarrollando de forma permanente, como parte de su estrategia competitiva, nuevos módulos con funcionalidades complementarias, como la monitorización de variables de eficiencia o de resultados en salud, que nos permitirá establecer alianzas ventajosas, tecnológicas y comerciales, con empresas internacionales.

Se está planeando la posibilidad de concretar ya con los responsables del hospital Brigham&Woman's de Boston (EE.UU.) una

visita de trabajo para discutir con ellos aspectos tecnológicos y comerciales relativos a nuestros productos en relación con el sistema que tienen allí implantado, Theradoc, desde hace dos años⁵, con el objetivo de contrastar su amplia experiencia con dicho sistema y la revelación de las ventajas que presenta nuestro módulo avanzado Andares, más novedoso y con mejores prestaciones.

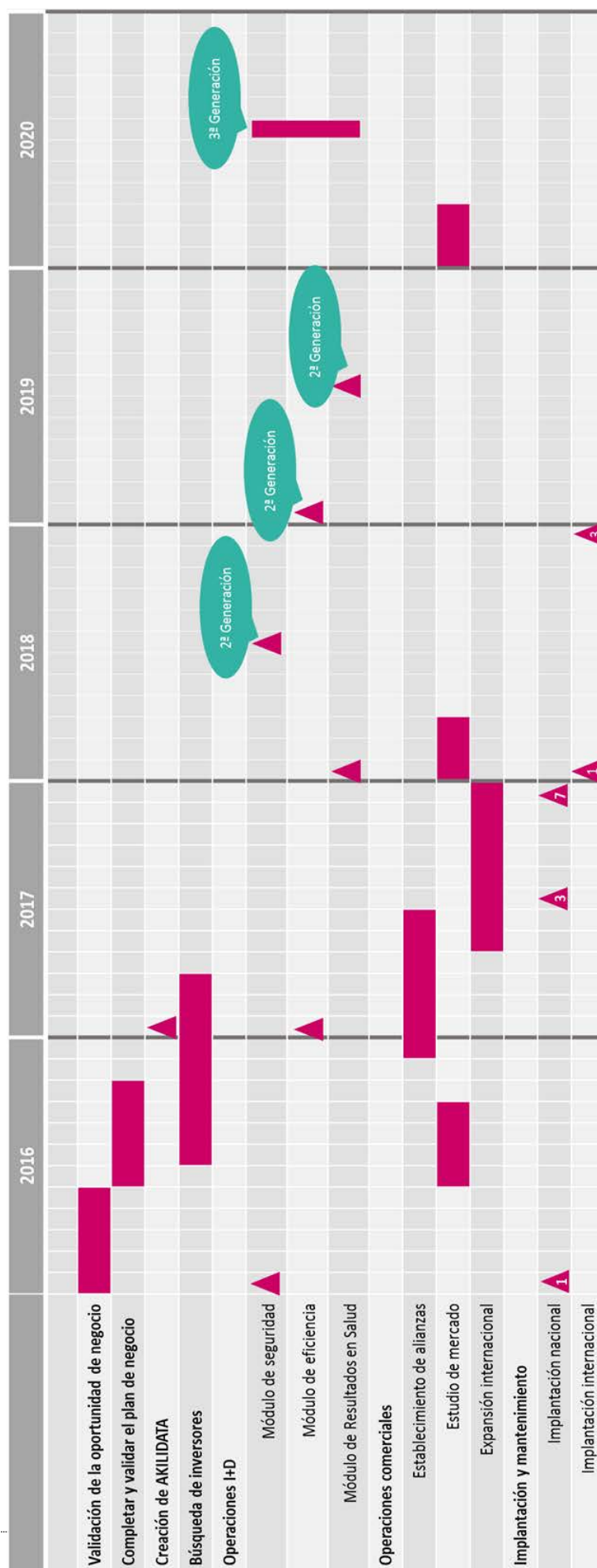
⁵ P.Szumita. Utilization of a Pharmacy Clinical Surveillance System for Pharmacist Alerting and Communication at a Tertiary Academic Medical Center" J Med System (2016): 40:24.

Tabla 1. Tabla resumen de SGCs en el mercado.

	<i>Theradoc</i>	<i>Sentri7</i>	<i>ADEAS</i>	<i>HIGEA</i>
¿Dónde se encuentra comercializado?	EEUU	EEUU	No se encuentra comercializado	No se encuentra comercializado
¿Se encuentran paquetizados los programas de intervención?	-	-	-	+++
¿Las alertas se ejecutan a tiempo real?	++	++	-	++
¿Las alertas se ordenan automáticamente en función del impacto en los pacientes?	-	-	-	+++
¿Incluye un módulo de eficiencia?	-	-	-	+++
¿Incluye un módulo de resultados en salud?	-	-	-	+++
¿Incluye un módulo de seguridad?	+++	++	++	+++
¿Permite el registro automático de las intervenciones realizadas?	+++	+++	-	+++
¿Permite la modificación/inclusión/eliminación de nuevas reglas o programas?	+++	+++	+++	+++
¿Permite el seguimiento inteligente de pacientes?	-	-	-	+++
PRECIO	175.000 -200.000 \$		No se encuentra comercializado	20.000 – 40.000 €

Desarrollo de Negocio

El éxito obtenido en el HGUGM con el despliegue experimental del sistema @Higea permite impulsar con realismo la creación de una empresa spin-off para el desarrollo de nuevos módulos avanzados y su comercialización hacia otros hospitales e instituciones interesadas, dentro y fuera de España. La empresa, tendrá el nombre de **AkiliData** y se creará previsiblemente a primeros de 2017, tras completar con el máximo detalle el Plan de lanzamiento del negocio, que se espera esté ultimado después del verano. La estructura financiera de la nueva empresa será concretada expresamente en dicho Plan de lanzamiento, si bien ya se puede adelantar que existen conversaciones avanzadas para contar con una participación minoritaria del propio Hospital, al tiempo que se están iniciando contactos con inversores privados. En el siguiente **diagrama** se resumen las principales actividades programadas para la creación, lanzamiento y despliegue de la nueva empresa.



Modelo de negocio

La creación en 2017 de la empresa **AkiliData** abre el camino para la comercialización, en el ámbito nacional e internacional, del Sistema de Gestión del Conocimiento diseñado en el Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

La nueva empresa desplegará una fuerte capacidad en I+D+i, a fin de mantener en el máximo nivel de competitividad internacional tanto el sistema ya disponible como los nuevos módulos avanzados que se irán incorporando. Asimismo, se dotará de su propio personal para la actividad comercial y técnica, con objeto de tener el control necesario tanto sobre el mercado objetivo como sobre la garantía del servicio en la implantación y mantenimiento continuo, en cada cliente.

No obstante, **AkiliData** se crea con una vocación claramente internacional, en un escenario abierto y de máxima eficiencia operativa, por lo que se considera una parte esencial del crecimiento en los primeros años la cooperación a través

de alianzas y contratos tanto comerciales como tecnológicos.

La empresa planea comercializar tres tipos de productos:

- Software de Gestión para la toma de decisiones en el ámbito sanitario. Es el núcleo de la actividad, para el que ya existen dos módulos comercializables:

@Higea Seguridad e

@Higea Eficiencia. La

fórmula estándar de venta es un ingreso inicial por la instalación y formación inicial del personal seguido del pago mensual por la licencia de uso y el contrato de mantenimiento integral. La licencia del sistema, la instalación, el mantenimiento *full-premium* y las actualizaciones tendrán un coste de entre 20.000 – 40.000 €/año, dependiendo de los módulos contratados.

- Explotación, bajo demanda del cliente, de resultados de los datos sanitarios globales manejados por el Sistema, para ofrecer soluciones a estudios específicos requeridos, por ejemplo en el ámbito de la toma de decisiones sobre políticas de salud, para la planificación de primas en compañías de

seguros o para la optimización y aceleración de programas de investigación clínica de nuevos fármacos por parte de grandes y medianos laboratorios.

- Producción regular y periódica de informes de soporte a la gestión sanitaria, resultado de la base de conocimiento creciente que va adquiriendo la empresa.

Es importante señalar que **AkiliData** se dotará desde un primer momento de un sólido plan de seguridad informática, que permitirá, entre otras funciones, garantizar estrictamente el uso legal y responsable de los datos que maneja, que por su naturaleza y entorno presentan una elevada sensibilidad.

Además, una de las primeras actuaciones internas durante el año 2017 será la de asegurar los estándares y normas de buenas prácticas propias del sector farmacéutico y de salud, previendo completar la certificación de calidad ISO 9001 y relacionadas.

Las necesidades financieras y la rentabilidad esperada

Desde el punto de vista financiero se representa en la siguiente [Tabla II](#) esquema para los primeros cuatro años pendiente de confirmar el detalle de cada concepto,

cuando se complete el Plan de lanzamiento de Negocio, en el que actualmente se está trabajando.

Por lo general las cifras estimadas tienden a ser conservadoras, teniendo en cuenta, por ejemplo, que actualmente, solo en

España, el número de hospitales asciende a 759, de los cuales 453 pertenecen al Sistema Nacional de Salud (SNS) y 306 son de propiedad privada (según los datos de 2012 ofrecidos por el Ministerio de Sanidad)

Tabla II. Esquema financiero de los siguientes 4 años

	2017	2018	2019	2020
Instalaciones nuevas a realizar	6	22	36	70
Ingresos por la instalación y formación	100.000€	220.000€	360.000€	700.000€
Ingresos por uso de licencia y Mantenimiento integral	180.000 €	840.000€	1.920.000€	4.020.000€
Ingresos por productos específicos e informes de gestión		60.000€	150.000€	300.000€
Gastos				
I+D+i	120.000€	210.000€	350.000€	480.000€
Operaciones	250.000€	600.000€	1.220.000€	2.160.000€
Gastos comerciales y generales	110.000€	180.000€	410.000€	670.000€
Beneficio bruto antes de impuestos	-200.000€	130.000€	450.000€	1.710.000€

Se está procediendo en estos días al inicio de la búsqueda activa del capital de trabajo necesario para poner en marcha la empresa y mantener las necesidades de tesorería en tanto no se alcance el punto de equilibrio, que se espera hacia la mitad del año 2018. Por lo tanto se requiere una disposición de financiación para estos primeros 18 meses del orden de 260.000 eur.

Una primera aproximación indica la estructura de financiación siguiente:

- **Socios promotores:** 10.000 eur (capital social fundacional)
- **HGUGM:** 5.000 eur (capital social fundacional)
- **Inversor privado:** Hasta 80.000 eur (parte como capital y parte como préstamo)

- **Ayuda a la investigación del ISCIII (PI12/02883):** 90.000 eur

- **Ayuda proveniente de HealthStart:** por determinar

- **Programas públicos de ayuda a la creación de empresas (ENISA y/o CDTI):** Hasta 75.000 eur, en forma de préstamo participativo o fórmula similar.

Equipo y Organización

La creación de la nueva empresa *spin-off* **AkiliData** surge como resultado de los trabajos llevados a cabo en los dos últimos años por un grupo de investigación del Servicio de Farmacia Hospitalaria del HGUGM de Madrid, ante la evidente oportunidad de trasladar al mercado, con una neta proyección internacional, el sistema de ayuda a la toma de decisiones en el ámbito sanitario, que ha demostrado su eficacia ya, en los últimos meses, implantado en un escenario real, dentro del propio Hospital.

Las personas que han liderado este proyecto, y que lideran el equipo de emprendedoras responsables de la creación de **AkiliData**, son:

María Sanjurjo Sáez: Jefa del Servicio de Farmacia del HGUGM. Por su elevado compromiso con la asistencia y la mejora continua de los resultados en salud de la farmacoterapia, ha sido nombrada:

- Miembro electo del Patronato de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

- Coordinadora del Grupo 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), grupo de trabajo español que promueve la investigación de Nuevas Tecnologías relacionadas con el uso del medicamento en nuestro país

- Y ha recibido el galardón de la Cruz de Plata de la Sanidad Madrileña.

Ana Herranz Alonso: Jefa de Sección del Servicio de Farmacia del HGUGM. En la actualidad es coordinadora de iPharma, la estructura creada en el seno de este servicio de farmacia dónde coordina proyectos de innovación e investigación.

Sara Ibáñez García: Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria del HGUGM, con una activa y elevada implicación en las líneas de investigación de este Servicio.



Éstas emprendedoras mantendrán en principio su vinculación con el Servicio de Farmacia Hospitalaria del HGUGM, haciéndose cargo dentro de la nueva empresa, sobre todo, de la dirección y coordinación de su actividad de I+D+i.

La empresa mantendrá un relevante grupo de apoyo y asesoramiento científico (*Advisory board*), constituido, entre otros, por algunos miembros del equipo de farmacéuticos del HGUGM, completado más adelante por otras personalidades relevantes, tanto españolas como de otros países. De esta forma se pretende asegurar la excelencia y permanente liderazgo innovador de **AkiliData** en el sector.

El **Servicio de Farmacia Hospitalaria** del HGUGM es de referencia a nivel nacional en innovación tecnológica. Fue pionero en la automatización de los procesos de prescripción médica y distribución de medicamentos a nivel nacional y dispone de una larga trayectoria en proyectos de integración de sistemas de información. El equipo es titular de varios

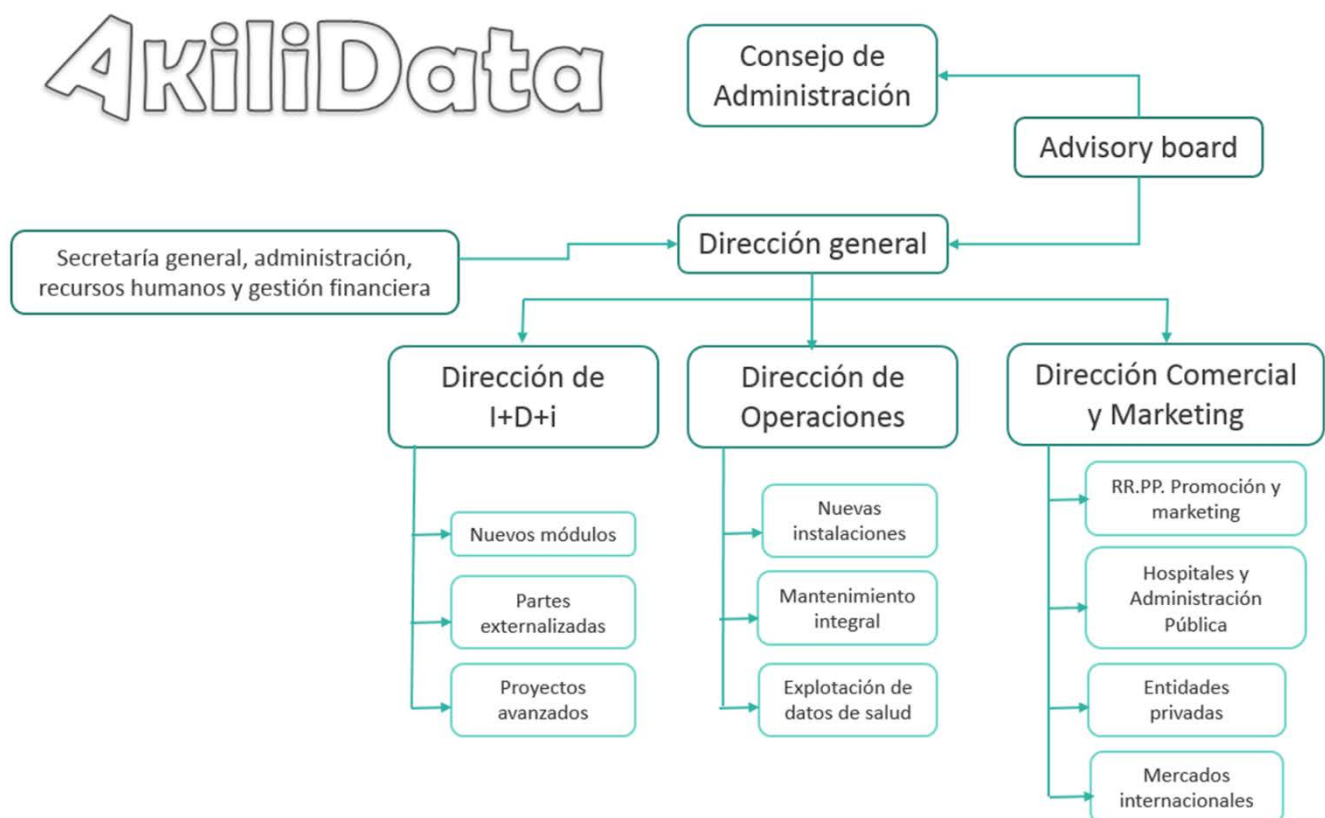
registros de propiedad intelectual fruto de investigaciones realizadas en los últimos años.

Para el desarrollo de una parte de los trabajos relacionados con los módulos ya en servicio, se ha contado con la contribución sustancial de la empresa española **Yerbabuena**,

formada por un importante grupo de desarrolladores e ingenieros expertos en big data e interpretación del lenguaje natural. Dado su excelente conocimiento del producto y la exitosa experiencia de colaboración, se espera seguir contando con este grupo de ingenieros para continuar con ciertas partes de los próximos desarrollos.

La organización general prevista para **AkiliData** en su tercer año de vida se recoge en la Figura V.

Figura V. Organigrama general de AkiliData previsto en el tercer año.



8 BIBLIOGRAFÍA

1. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press 2000.
2. Europe WHO. A brief synopsis on Patient safety. Copenhagen; 2010.
3. Health policies and data. In: OECD. Healthcare quality indicators-Patient Safety.
4. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991;324(6):370-6.
5. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991;324(6):377-84.
6. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust* 1995;163(9):458-71.
7. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ* 2001;322(7285):517-9.
8. Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL, Mogensen TS, Bech KB, Stockmarr A, et al. [Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records]. *Ugeskr Laeger* 2001;163(39):5370-8.
9. Forster AJ, Asmis TR, Clark HD, Al Saied G, Code CC, Caughey SC, et al. Ottawa Hospital Patient Safety Study: incidence and timing of adverse events in patients admitted to a Canadian teaching hospital. *CMAJ* 2004;170(8):1235-40.
10. Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización: ENEAS 2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
11. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta AM. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. *Qual Saf Health Care* 2007;16(5):369-77.
12. Zegers M, de Bruijne MC, Wagner C, Hoonhout LH, Waaijman R, Smits M, et al. Adverse events and potentially preventable deaths in Dutch hospitals: results of a retrospective patient record review study. *Qual Saf Health Care* 2009;18(4):297-302.
13. Soop M, Fryksmark U, Koster M, Haglund B. The incidence of adverse events in Swedish hospitals: a retrospective medical record review study. *Int J Qual Health Care* 2009;21(4):285-91.
14. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Health Care* 2009;21(4):279-84.
15. Letaief M, El Mhamdi S, El-Asady R, Siddiqi S, Abdullatif A. Adverse events in a Tunisian hospital: results of a retrospective cohort study. *Int J Qual Health Care* 2010;22(5):380-5.
16. de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2008;17(3):216-23.
17. Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med* 2003;138(3):161-7.
18. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood)* 2011;30(4):581-9.
19. Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad; 2015.
20. Estudio - APEAS: Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud; Informes, Estudios e Investigación 2008.

21. Estudio - EARCAS: Eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios. Madrid: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud; Informes, Estudios e Investigación 2011.
22. Estudio - SYREC: Incidentes y eventos adversos en medicina intensiva. Seguridad y riesgo en el enfermo crítico 2007. Informe Mayo 2009. Madrid: Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud; Informes, Estudios e Investigación 2010.
23. Tomás S, Chanovas M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo J, EVADUR-SEMES GdT. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias* 2010;22:415-428.
24. Aranaz-Andres JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-Lopez P, Limon-Ramirez R, Terol-Garcia E. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. *J Epidemiol Community Health* 2008;62(12):1022-9.
25. Aranaz-Andres JM, Aibar-Remon C, Vitaller-Burillo J, Requena-Puche J, Terol-Garcia E, Kelley E, et al. Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS). *Int J Qual Health Care* 2009;21(6):408-14.
26. Aranaz-Andres JM, Limon R, Mira JJ, Aibar C, Gea MT, Agra Y. What makes hospitalized patients more vulnerable and increases their risk of experiencing an adverse event? *Int J Qual Health Care* 2011;23(6):705-12.
27. Aranaz-Andres JM, Aibar C, Limon R, Mira JJ, Vitaller J, Agra Y, et al. A study of the prevalence of adverse events in primary healthcare in Spain. *Eur J Public Health* 2012;22(6):921-5.
28. Aibar-Remón C, Aranaz-Andrés J, Vitaller-Burillo J, Agra-Varela Y, Giménez-Júlvez T, Marcos-Calvo M. Seguridad del paciente en atención primaria de salud: magnitud del problema. *Revista Clínica Electronica en Atención Primaria* 2003.
29. Merino P, Alvarez J, Cruz Martin M, Alonso A, Gutierrez I. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. *Int J Qual Health Care* 2012;24(2):105-13.
30. Antonanzas Villar F. [Non safety costs in the Spanish health care system]. *Rev Esp Salud Publica* 2013;87(3):283-92.
31. Ministerio de Sanidad y Consumo. Revisión Bibliográfica sobre trabajos de costes de la "no seguridad del paciente". Serie Informes, Estudios e Investigación 2008. [Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. [Accedido 10 diciembre 2016] Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/contenidos/castellano/2008/CostesNoSeguridadPacientes.pdf>
32. Allue N, Chiarello P, Bernal Delgado E, Castells X, Giraldo P, Martinez N, et al. [Assessing the economic impact of adverse events in Spanish hospitals by using administrative data]. *Gac Sanit* 2014;28(1):48-54.
33. Mittmann N, Koo M, Daneman N, McDonald A, Baker M, Matlow A, et al. The economic burden of patient safety targets in acute care: a systematic review. *Drug Healthc Patient Saf* 2012;4:141-65.
34. NCCMERP: Taxonomy of medication errors. [Internet] National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention 2016. [Accedido 10 diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf>
35. Leape LL, Kabaceneil AI, Gandhi TK, Carver P, Nolan TW, Berwick DM. Reducing adverse drug events: lessons from a breakthrough series collaborative. *Jt Comm J Qual Improv* 2000;26(6):321-31.
36. ISMP. Measuring medication safety: What works? What doesn't? [Internet] ISMP Medication Safety Alert! 1999 [Accedido 10 diciembre 2016]. Disponible en: https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/19990811_2.asp
37. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 1993;8(6):289-94.

38. Requirements for adverse reaction reporting. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1975.
39. Nadzam DM. A systems approach to medication use. Cousins DD, editor. Medication use: A system's approach to reducing errors. Oakbrook Terrace (IL): Joint Commission; 1998. p. 5-17. In.
40. Rich DS. New JCAHO medication management standards for 2004. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(13):1349-58.
41. ISMP. A call to action: Eliminate handwritten prescriptions within three years! Electronic prescribing can reduce medication errors. [Internet] ISMP; 2000. [Accedido 10 diciembre 2016]. Disponible en: <https://www.ismp.org/Newsletters/acute/acute/articles/Whitepaper.asp>
42. Dean BS, Allan EL, Barber ND, Barker KN. Comparison of medication errors in an American and a British hospital. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(22):2543-9.
43. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997;277(4):312-7.
44. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):29-34.
45. Nelson KM, Talbert RL. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996;16(4):701-7.
46. Folli HL, Poole RL, Benitz WE, Russo JC. Medication error prevention by clinical pharmacists in two children's hospitals. *Pediatrics* 1987;79(5):718-22.
47. Borel JM, Rascati KL. Effect of an automated, nursing unit-based drug-dispensing device on medication errors. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(17):1875-9.
48. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ* 2004;170(11):1678-86.
49. von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115(12):407-15.
50. United States Pharmacopeia. Summary of the 1999 information submitted to MedMARxSM, a national data base for hospital medication error reporting. [Internet] [Accedido 10 diciembre 2016] Disponible en: <http://www.usp.org/sitemap>
51. Bond CA, Raehl CL, Franke T. Medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2001;21(9):1023-36.
52. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(17):1750-9.
53. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274(1):35-43.
54. Kaushal R. Using chart review to screen for medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(23):2323-5.
55. Winterstein AG, Johns TE, Rosenberg EI, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Kanjanarat P. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(18):1908-16.
56. Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care* 2002;11(4):340-4.
57. Dean Franklin B, Vincent C, Schachter M, Barber N. The incidence of prescribing errors in hospital inpatients: an overview of the research methods. *Drug Saf* 2005;28(10):891-900.
58. Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32(5):379-89.

59. Lesar TS. Tenfold medication dose prescribing errors. *Ann Pharmacother* 2002;36(12):1833-9.
60. Tully MP, Ashcroft DM, Dornan T, Lewis PJ, Taylor D, Wass V. The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32(10):819-36.
61. Velo GP, Minuz P. Medication errors: prescribing faults and prescription errors. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67(6):624-8.
62. Cina JL, Gandhi TK, Churchill W, Fanikos J, McCrea M, Mitton P, et al. How many hospital pharmacy medication dispensing errors go undetected? *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006;32(2):73-80.
63. Anacleto TA, Perini E, Rosa MB, Cesar CC. Drug-dispensing errors in the hospital pharmacy. *Clinics (Sao Paulo)* 2007;62(3):243-50.
64. Pasto-Cardona L, Masuet-Aumatell C, Bara-Olivan B, Castro-Cels I, Clopes-Estela A, Paez-Vives F, et al. [Incident study of medication errors in drug use processes: prescription, transcription, validation, preparation, dispensing and administering in the hospital environment]. *Farm Hosp* 2009;33(5):257-68.
65. James KL, Barlow D, McCartney R, Hiom S, Roberts D, Whittlesea C. Incidence, type and causes of dispensing errors: a review of the literature. *Int J Pharm Pract* 2009;17(1):9-30.
66. Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences. *Int J Qual Health Care* 2005;17(1):15-22.
67. Pepper GA. Errors in drug administration by nurses. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(4):390-5.
68. Neuenschwander M, Cohen MR, Vaida AJ, Patchett JA, Kelly J, Trohimovich B. Practical guide to bar coding for patient medication safety. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(8):768-79.
69. The Joint Commission [monografía en Internet]. [Accedido 10 diciembre 2016] Disponible en: <http://www.jointcommission.org/>.
70. Medication Safety Issue Brief. Bar Code implementation strategies. *Hosp Health Netw* 2005;79(7):65-6.
71. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(5):436-46.
72. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm* 1990;47(3):555-71.
73. van den Bemt PM, Fijn R, van der Voort PH, Gossen AA, Egberts TC, Brouwers JR. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30(4):846-50.
74. Ferner RE, Langford NJ, Anton C, Hutchings A, Bateman DN, Routledge PA. Random and systematic medication errors in routine clinical practice: a multicentre study of infusions, using acetylcysteine as an example. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(5):573-7.
75. Wirtz V, Taxis K, Barber ND. An observational study of intravenous medication errors in the United Kingdom and in Germany. *Pharm World Sci* 2003;25(3):104-11.
76. Cousins DH, Sabatier B, Begue D, Schmitt C, Hoppe-Tichy T. Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Qual Saf Health Care* 2005;14(3):190-5.
77. Clark C, Bailie G, Whitaker A, Goldberg L. Intravenous medicine delivery – value for money. *Pharm J* 1986;236:452-455.
78. Cousins D. International perspectives on patient safety. In Manasse HR and Thompson KK. *Medication safety: A guide for health care facilities*. American Society of Health System Pharmacists 2005:327-350.

79. van den Bemt PM, Idzinga JC, Robertz H, Kormelink DG, Pels N. Medication administration errors in nursing homes using an automated medication dispensing system. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16(4):486-92.
80. Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 1998;20(4):178-82.
81. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277(4):301-6.
82. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997;277(4):307-11.
83. Senst BL, Ahusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(12):1126-32.
84. Evans RS, Classen DC, Stevens LE, et al. Using a hospital information system to assess the effects of adverse drug events. In: Safran C, editor. *The Seventeenth Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care*. New York: McGraw-Hill Inc, 1994: 161-165.
85. Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52(21):2415-8.
86. Rodríguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003;21(9):623-50.
87. Pinilla J, Murillo C, Carrasco G, Humet C. Case-control analysis of the financial cost of medication errors in hospitalized patients. *Eur J Health Econ* 2006;7(1):66-71.
88. Shojania KG, Duncan BW, McDonald KM, Wachter RM, Markowitz AJ. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2001(43):1-668.
89. Critical Access Hospital and Hospital National Patient Safety Goals. [Internet]. JCAHO (Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations). 2006 [Accedido 10 diciembre 2016] Disponible en: <http://www.jcipatientsafety.org/show.asp?durki=10293&site=164&return=10289>
90. Safe Practices for Better Healthcare: A Consensus Report. Washington, DC: NQF (National Quality Forum); 2010.
91. PMS: Pathways for Medication Safety. [Internet] 2002. Pathways for Medication Safety. American Hospital Association, Health Research and Educational Trust, and the Institute for Safe Medication Practices. [Accedido 10 diciembre 2016] Disponible en: <http://www.hret.org/hret/programs/medpathways.html>.
92. National Coordinating Council on Medical Error Reduction and Prevention: Council Recommendations. [Internet] NCC MERP 2005. [Accedido 10 diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/councilRecs.html>.
93. ASHP guidelines on preventing medication errors in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1993;50(2):305-14.
94. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282(3):267-70.
95. Kuperman GJ, Gibson RF. Computer physician order entry: benefits, costs, and issues. *Ann Intern Med* 2003;139(1):31-9.
96. Bermejo Vicedo T. [Role of the hospital pharmacist in new health care technologies]. *Farm Hosp* 2010;34(2):56-8.
97. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* 1995;10(4):199-205.

98. Bates DW, Leape LL, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Teich JM, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998;280(15):1311-6.
99. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma'Luf N, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc* 1999;6(4):313-21.
100. Teich JM, Merchia PR, Schmiz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med* 2000;160(18):2741-7.
101. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001;286(22):2839-44.
102. Bobb A, Gleason K, Husch M, Feinglass J, Yarnold PR, Noskin GA. The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med* 2004;164(7):785-92.
103. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA* 2005;293(10):1197-203.
104. Mekhjian HS, Kumar RR, Kuehn L, Bentley TD, Teater P, Thomas A, et al. Immediate benefits realized following implementation of physician order entry at an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2002;9(5):529-39.
105. Poon EG, Keohane CA, Yoon CS, Ditmore M, Bane A, Levizion-Korach O, et al. Effect of bar-code technology on the safety of medication administration. *N Engl J Med* 2010;362(18):1698-707.
106. Bar Code Medication Administration Evidence. [Internet] AMIA Podcast 2007 [Accedido 10 diciembre 2016] Disponible en: <http://www.amia.org/podcasts>.
107. Franklin BD, O'Grady K, Donyai P, Jacklin A, Barber N. The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: a before-and-after study. *Qual Saf Health Care* 2007;16(4):279-84.
108. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285(16):2114-20.
109. Hatcher I, Sullivan M, Hutchinson J, Thurman S, Gaffney FA. An intravenous medication safety system: preventing high-risk medication errors at the point of care. *J Nurs Adm* 2004;34(10):437-9.
110. Smart pump technology reduces errors [monografía en Internet] [Accedido 10 diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.apsf.org/newsletters/html/2003/spring/smartpump.htm>.
111. Wilson K, Sullivan M. Preventing medication errors with smart infusion technology. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(2):177-83.
112. Hassan E, Badawi O, Weber RJ, Cohen H. Using technology to prevent adverse drug events in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2010;38(6 Suppl):S97-S105.
113. Musen MA, Shahar Y, Shortliffe EH. Clinical decision-support systems. In: Short life EH, Cimino JJ, eds. *Biomedical informatics*. New York: Springer, 698–736, 2006.
114. Richardson JE, Ash JS, Sittig DF, Bunce A, Carpenter J, Dykstra RH, et al. Multiple perspectives on the meaning of clinical decision support. *AMIA Annu Symp Proc* 2010;2010:1427-31.
115. Pfeffer J, Sutton RI. *The Knowing-doing Gap. How SmartCompanies Turn Knowledge into Action*. Boston, MA:Harvard Business School Press, 2000.
116. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14(1):29-40.

117. Kuperman GJ, Teich JM, Tanasijevic MJ, Ma'Luf N, Rittenberg E, Jha A, et al. Improving response to critical laboratory results with automation: results of a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc* 1999;6(6):512-22.
118. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005;352(10):969-77.
119. Fischer MA, Solomon DH, Teich JM, Avorn J. Conversion from intravenous to oral medications: assessment of a computerized intervention for hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2003;163(21):2585-9.
120. Roberts LL, Ward MM, Brokel JM, Wakefield DS, Crandall DK, Conlon P. Impact of health information technology on detection of potential adverse drug events at the ordering stage. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(21):1838-46.
121. Calloway S, Akilo HA, Bierman K. Impact of a clinical decision support system on pharmacy clinical interventions, documentation efforts, and costs. *Hosp Pharm* 2013;48(9):744-52.
122. McDonald C. Use of a computer to detect and respond to clinical events: its effect on clinician behavior. *Ann Intern Med* 1976;84:162-167.
123. Rind DM, Safran C, Phillips RS, Wang Q, Calkins DR, Delbanco TL, et al. Effect of computer-based alerts on the treatment and outcomes of hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1994;154(13):1511-7.
124. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc* 1998;5(3):305-14.
125. Bowman L, Carlstedt BC, Black CD. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients. *Can J Hosp Pharm* 1994;47(5):209-16.
126. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA* 1991;266(20):2847-51.
127. Raschke RA, Gollihare B, Wunderlich TA, Guidry JR, Leibowitz AI, Peirce JC, et al. A computer alert system to prevent injury from adverse drug events: development and evaluation in a community teaching hospital. *JAMA* 1998;280(15):1317-20.
128. Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales. [Internet] Adaptación del ISMP Medication Safety Self Assessment for Hospitals, por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007. [Accedido 10 diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/cuestionario.pdf>.
129. Cohen M, Smetzer J, Tuohy N, Kilo C. High-alert medications: safe guarding against errors. In: Cohen M, editor. *Medication Errors*. 2nd ed. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 2007. p. 317- 411.
130. Recomendaciones para el Uso Seguro del Potasio Intravenoso. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2009.
131. ISMP's list of high-alert medications. In. Huntingdon Valley (PA): Institute for Safe Medication Practices; 2012.
132. ATC: Structure and principles. In: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2011.
133. Otero Lopez MJ, Castano Rodriguez B, Perez Encinas M, Codina Jane C, Tames Alonso MJ, Sanchez Munoz T. [Updated classification for medication errors by the Ruiz-Jarabo 2000 Group]. *Farm Hosp* 2008;32(1):38-52.
134. Kopp BJ, Mrsan M, Erstad BL, Duby JJ. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(23):2483-7.

135. Nesbit TW, Shermock KM, Bobek MB, Capozzi DL, Flores PA, Leonard MC, et al. Implementation and pharmacoeconomic analysis of a clinical staff pharmacist practice model. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(9):784-90.
136. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Boletín Oficial del Estado, 14 de diciembre de 1999, núm. 298, p. 43088-43099.
137. Franklin BD, van Mil JW. Defining clinical pharmacy and pharmaceutical care. *Pharm World Sci* 2005;27(3):137.
138. Uzych L. Medication errors--beyond frequency. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53(9):1079-80.
139. Garfield S, Reynolds M, Dermont L, Franklin BD. Measuring the severity of prescribing errors: a systematic review. *Drug Saf* 2013;36(12):1151-7.
140. Devine EB, Wilson-Norton JL, Lawless NM, Hansen RN, Hazlet TK, Kelly K, et al. Characterization of prescribing errors in an internal medicine clinic. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(10):1062-70.
141. van den Bemt PM, Postma MJ, van Roon EN, Chow MC, Fijn R, Brouwers JR. Cost-benefit analysis of the detection of prescribing errors by hospital pharmacy staff. *Drug Saf* 2002;25(2):135-43.
142. Mutnick AH, Sterba KJ, Peroutka JA, Sloan NE, Beltz EA, Sorenson MK. Cost savings and avoidance from clinical interventions. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(4):392-6.
143. Olson L, Desai S, Soto M, Namazifard S, Quelland A, Erstad B. Evaluation of pharmacists' interventions at a university teaching hospital. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 2005;58:20-25.
144. Fraser GL, Stogsdill P, Dickens JD, Jr., Wennberg DE, Smith RP, Jr., Prato BS. Antibiotic optimization. An evaluation of patient safety and economic outcomes. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1689-94.
145. Gums JG, Yancey RW, Jr., Hamilton CA, Kubilis PS. A randomized, prospective study measuring outcomes after antibiotic therapy intervention by a multidisciplinary consult team. *Pharmacotherapy* 1999;19(12):1369-77.
146. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(15):1596-605.
147. Halley HJ. Approaches to drug therapy, formulary, and pathway management in a large community hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57 Suppl 3:S17-21.
148. Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, Kahn M, Reichley RM, Casabar E, et al. A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997;17(2):277-81.
149. Gentry CA, Greenfield RA, Slater LN, Wack M, Huycke MM. Outcomes of an antimicrobial control program in a teaching hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(3):268-74.
150. Krupicka MI, Bratton SL, Sonnenthal K, Goldstein B. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30(4):919-21.
151. Manrique-Rodriguez S, Sanchez-Galindo AC, Lopez-Herce J, Calleja-Hernandez MA, Martinez-Martinez F, Iglesias-Peinado I, et al. Implementing smart pump technology in a pediatric intensive care unit: a cost-effective approach. *Int J Med Inform* 2014;83(2):99-105.
152. Baldinger SL, Chow MS, Gannon RH, Kelly ET, 3rd. Cost savings from having a clinical pharmacist work part-time in a medical intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(24):2811-4.
153. Gandhi PJ, Smith BS, Tataronis GR, Maas B. Impact of a pharmacist on drug costs in a coronary care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58(6):497-503.
154. Zaidi ST, Hassan Y, Postma MJ, Ng SH. Impact of pharmacist recommendations on the cost of drug therapy in ICU patients at a Malaysian hospital. *Pharm World Sci* 2003;25(6):299-302.

155. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(4):513-21.
156. Interoperabilidad: la torre de babel de los sistemas de salud. [Internet]. Madrid: La eSalud; 2016 [Accedido 12 diciembre 2016]. Disponible en: <http://laesalud.com/hackathonsalud/2016/interoperabilidad/interoperabilidad-informacion-echcos-sistema-salud/>.
157. Azaz-Livshits T, Levy M, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(3):309-14.
158. Dalton-Bunnnow M, Halvachs F. Computer-assisted use of tracer antidote drugs to increase detection of adverse drug reactions: a retrospective and concurrent trial. *Hosp Pharm* 1993;28:746-9.
159. Levy M, Azaz-Livshits T, Sadan B, Shalit M, Geisslinger G, Brune K. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54(11):887-92.
160. Tse CS, Madura AJ. An adverse drug reaction reporting program in a community hospital. *QRB Qual Rev Bull* 1988;14(11):336-40.
161. Rommers MK, Zegers MH, De Clercq PA, Bouvy ML, de Meijer PH, Teepe-Twiss IM, et al. Development of a computerised alert system, ADEAS, to identify patients at risk for an adverse drug event. *Qual Saf Health Care* 2010;19(6):e35.
162. Nightingale PG, Adu D, Richards NT, Peters M. Implementation of rules based computerised bedside prescribing and administration: intervention study. *BMJ* 2000;320(7237):750-3.
163. Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003;348(25):2526-34.
164. Sobre elefantes e Icebergs... [Internet]. Stop errores de medicación; 2013. [Accedido 12 diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.stoperroresdemedicacion.org/es/blog/sobre-elefantes-e-icebergs/>.
165. Forster AJ, Jennings A, Chow C, Leeder C, van Walraven C. A systematic review to evaluate the accuracy of electronic adverse drug event detection. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19(1):31-8.
166. Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, Keohane CA, Seger DL, Yoon C, et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int* 2009;76(11):1192-8.
167. Arrabal-Duran P, Duran-Garcia ME, Ribed-Sanchez A, Hidalgo-Collazos P, Sanjurjo-Saez M. Pharmaceutical interventions in prescriptions for patients admitted with chronic renal failure. *Nefrologia* 2014;34(6):710-5.
168. Adverse events in hospitals: national incidence among Medicare beneficiaries. In: Office of Inspector General (OIG). US Department of Health and Human Services; 2010.
169. Piazza G, Nguyen TN, Cios D, Labreche M, Hohlfelder B, Fanikos J, et al. Anticoagulation-associated adverse drug events. *Am J Med* 2011;124(12):1136-42.
170. Galanter WL, Polikaitis A, DiDomenico RJ. A trial of automated safety alerts for inpatient digoxin use with computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2004;11(4):270-7.
171. Schiff GD, Klass D, Peterson J, Shah G, Bates DW. Linking laboratory and pharmacy: opportunities for reducing errors and improving care. *Arch Intern Med* 2003;163(8):893-900.
172. Honigman B, Lee J, Rothschild J, Light P, Pulling RM, Yu T, et al. Using computerized data to identify adverse drug events in outpatients. *J Am Med Inform Assoc* 2001;8(3):254-66.
173. Schiff GD, Aggarwal HC, Kumar S, McNutt RA. Prescribing potassium despite hyperkalemia: medication errors uncovered by linking laboratory and pharmacy information systems. *Am J Med* 2000;109(6):494-7.

174. Kane-Gill SL, Dasta JF, Schneider PJ, Cook CH. Monitoring abnormal laboratory values as antecedents to drug-induced injury. *J Trauma* 2005;59(6):1457-62.
175. Szekendi MK, Sullivan C, Bobb A, Feinglass J, Rooney D, Barnard C, et al. Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients. *Qual Saf Health Care* 2006;15(3):184-90.
176. Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churchill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(15):1599-603.
177. Jha AK, Laguet J, Seger A, Bates DW. Can surveillance systems identify and avert adverse drug events? A prospective evaluation of a commercial application. *J Am Med Inform Assoc* 2008;15(5):647-53.
178. Kilbridge PM, Campbell UC, Cozart HB, Mojarrad MG. Automated surveillance for adverse drug events at a community hospital and an academic medical center. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13(4):372-7.
179. Rommers MK, Zwaveling J, Guchelaar HJ, Teepe-Twiss IM. Evaluation of rule effectiveness and positive predictive value of clinical rules in a Dutch clinical decision support system in daily hospital pharmacy practice. *Artif Intell Med* 2013;59(1):15-21.
180. Kilbridge PM, Noirot LA, Reichley RM, Berchermann KM, Schneider C, Heard KM, et al. Computerized surveillance for adverse drug events in a pediatric hospital. *J Am Med Inform Assoc* 2009;16(5):607-12.
181. Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc* 2012;19(1):66-71.
182. de Lorenzo-Pinto A, Bueno H, Cuellar-Basterrechea B, Herranz-Alonso A, Perez-Sanz C, Rodriguez-Gonzalez CG, et al. Optimisation of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome to reduce bleeding episodes. *Int J Clin Pract* 2016;70(2):156-62.
183. Valerio M, Munoz P, Rodriguez CG, Caliz B, Padilla B, Fernandez-Cruz A, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(5):492 e1-9.
184. Zed P. Drug-related visits to the Emergency Department. *J Pharmacy Practice* 2005;18:1-7.
185. Marzal-Alfaro M, de Lorenzo-Pinto A, García Sánchez R, Duran-Garcia M, Muiño-Miguez A, Sanjurjo-Saez M. Medication errors in emergency department by Spanish Consensus of Medication Reconciliation. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde* 2015;6(2):6-11.
186. 2020 Hacia el futuro con seguridad. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2008.
187. Kaushal R, Jha AK, Franz C, Glaser J, Shetty KD, Jaggi T, et al. Return on investment for a computerized physician order entry system. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13(3):261-6.
188. Ohsfeldt RL, Ward MM, Schneider JE, Jaana M, Miller TR, Lei Y, et al. Implementation of hospital computerized physician order entry systems in a rural state: feasibility and financial impact. *J Am Med Inform Assoc* 2005;12(1):20-7.
189. Anderson JG, Jay SJ, Anderson M, Hunt TJ. Evaluating the impact of information technology on medication errors: a simulation. *J Am Med Inform Assoc* 2003;10(3):292-3.
190. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc* 2006;13(2):138-47.